



UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2016

Thèse N° 013/16

# LES LÉSIONS DE HAUT GRADE DU COL UTÉRIN

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/01/2016

PAR

Mlle. BOUKILI KHAOULA

Née le 26 Octobre 1989 à El Hajeb

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lésion de haut grade - Dépistage - Colposcopie - Traitement

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ..... Professeur de Gynécologie Obstétrique	PRESIDENT
Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZED..... Professeur de Gynécologie Obstétrique	RAPPORTEUR
Mme. ERRARHAY SANAA..... Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	JUGES
Mme. EL FATEMI HINDE..... Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	

# Liste des abréviations

ACE : antigène carcino-embryonnaire

ADN : acide désoxyribonucléique

AGUS: atypical glandular cells of undetermined significance : atypies cellulaires glandulaires de signification indéterminée

AIS : adénocarcinome in situ

ALTS : ASC-US LSIL Triage Study

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

ARN : acide ribonucléique

ARN-m : acide ribonucléique-messager

ASC-H: atypical cells of undetermined significance high grade not excluded : atypies cellulaires ne permettant pas d'exclure le diagnostic de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade

ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance : atypies cellulaires de signification indéterminée

ATCD : antécédent

ATP : adénosine triphosphate

CAD : conisation à l'anse diathermique

CCI : carcinome canalaire infiltrant

CD4 : cluster of differentiation 4

CHU : centre hospitalier universitaire

CI : carcinome invasif

CIN : néoplasie cervicale intra-épithéliale

CIS : carcinome in situ

CMI : carcinome micro-invasif

CMV : cytomégalovirus

CO : contraception orale

COP : contraception œstroprogestative

CPAM : caisse primaire d'assurance maladie

CRISAPIF : le centre de regroupement informatique et statistique de données  
d'anatomocytopathologie en Île-de-France

CTV : comité technique des vaccinations

FCV : frottis cervico-vaginal

FDA : food and drug administration

HAS : haute autorité de santé

HCSP : haut conseil de santé publique

HGIN : lésion glandulaire intra-épithéliale de haut grade

HIV : virus d'immunodéficience humaine

HLA : human leucocyte antigen: antigène des leucocytes humains

HPV : papillomavirus humain

HPV-HR : papillomavirus humain- haut risque oncogène

HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion : lésions malpighiennes intra-  
épithéliales de haut grade

HSV : herpès simplex virus

HTA : hypertension artérielle

IARC : the International Agency for Research on Cancer : centre international de  
recherche sur le cancer

IFCPC : the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy,  
fédération internationale de colposcopie et de pathologie cervicale

JPC : jonction pavimento-cylindrique

KIR : immunoglobuline-like-receptor

LCR : locus control region : la région de contrôle du locus

LED : diodes électroluminescentes

LGIN : lésion glandulaire intra-épithéliale de bas grade

LLETZ : large loop excision of the transformation zone : résection à l'anse diathermique

LSIL : low grade squamous intraepithelial lesion : lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade

OMS : organisation mondiale de la santé

ONG : organisations non gouvernementales

ORL : oto-rhino-laryngologie

PCR : polymérase-chaine-réaction

pRB : protéine du rétinoblastome

SEROA : société d'industrie chimique

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

TAG : transformation atypique grade...

USA : united-states of America

VLP : virus-like-particules

# Sommaire

INTRODUCTION	1
<u>PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE</u>	
I. ANATOMIE DU COL UTERIN :	5
II.HISTOLOGIE DU COL UTERIN :	8
III.PATHOLOGIE DES LESIONS PRECANCEREUSES DU COL UTERIN :	26
1-Etiopathogénie des lésions cervicales intra-épithéliales :	26
1-1 Papillomavirus humains :	26
1-2 Histoire naturelle de l'infection à papillomavirus humains et risque de lésions intra-épithéliales :	30
1-3 Clairance des infections à HPV:	32
1-4 Persistance des infections à papillomavirus humains:	33
2-Pathologie des lésions cervicales intra-épithéliales:	33
2-1 Pathogénèse des lésions cervicales intra-épithéliales:	33
2-2 Historique de la terminologie et la classification :	35
3-Caractéristiques cytologiques et histologiques des lésions intra-épithéliales :	38
3-1 Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade:	38
3-2 Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade:	42
3-3 Atypies cellulaires de signification indéterminée:	47
<u>DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE</u>	
<u>MATERIELS ET METHODES</u>	
I.MATERIELS :	51
1- Type d'étude :	51
2- Critères d'inclusion :	51
II.METHODES :	51
1- Recueil des informations :	51
2- Analyse statistique :	52

## RESULTAS

I.CARACTERES SOCIODEMOGRAPHIQUES :	54
II.LES ANTECEDENTS :	56
III.CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :	60
IV.MOYENS DE DIAGNOSTIC DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES :	61
V.LA CONDUITE THERAPEUTIQUE :	67
VI.LES COMPLICATIONS :	74
VII.LE SUIVI ET L'EVOLUTION POST-THERAPEUTIQUE :	74
VIII.CORRESPONDANCES ENTRE LES RESULTATS DE LA CYTOLOGIE, DE LA COLPOSCOPIE ET DE L'HISTOLOGIE :	76

## DISCUSSION

I.ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :	85
1-Fréquence des lésions cervicales intra-épithéliales :	85
2-Age au moment du diagnostic :	87
3-Facteurs de risque :	88
3-1 Les facteurs infectieux :	88
3-2 Le comportement sexuel :	90
3-3 La contraception orale :	92
3-4 Le tabagisme:	94
3-5 Le niveau socio-économique :	95
3-6 Autres facteurs de risque :	96
II.DEPISTAGE DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES :	97
1-Le frottis-cervico-vaginal :	98
1-1 Conditions optimales du prélèvement du FCV :	98
1-2 Le frottis conventionnel : (ou selon Papanicolaou) :	100
1-3 Le frottis en milieu liquide :	100
1-4 Interprétation du FCV : SYSTEME BETHESDA 2001 :	102
1-5 Modalités du dépistage primaire par FCV :	105
1-6 Données de la littérature :	106

2-Le typage viral : Test HPV :	107
3-Marqueurs biologiques :	110
3-1 La protéine p16 :	110
3-2 Le Ki 67 :	111
3-3 ProEx C:	111
III.DIAGNOSTIC DES LESIONS CERVICALES INTRA-EPITHELIALES :	111
1-Circonstances de découverte :	111
2-La colposcopie : la clé de voute du diagnostic.....	112
2-1 Historique :	112
2-2 Bases théoriques de l'image colposcopique :	112
2-3 Matériel de colposcopie et instruments nécessaires :	114
2-4 Conduite de l'examen colposcopique:	117
2-5 Résultats de l'examen colposcopique :	121
2-6 Performances de la colposcopie :	137
3-La biopsie cervicale dirigée par la colposcopie.....	141
4-Cas particulier de la femme ménopausée :	144
IV.TRAITEMENT DES LESIONS CERVICALES INTRA-ÉPITHÉLIALES :	146
1-Objectifs du traitement :	146
2-Méthodes :	147
3-Les conisations :	148
3-1 La conisation au bistouri froid:	148
3-2 La conisation au laser:	150
3-3 La conisation à l'anse diathermique: (CAD) ou résection à l'anse diathermique (RAD):	151
3-4 Cas particulier de la conisation diagnostique:	154
4-L'hystérectomie:	156
5-Indications thérapeutiques :	156
6-Complications post-thérapeutiques :	159
6-1 Complications immédiates :	159

6-2 Complications tardives :.....	160
7-L'importance des marges de résection : .....	161
8-Etude histologique de la pièce de conisation :.....	163
V.SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE _____	169
1-Intérêt du suivi post-thérapeutique :.....	169
2-Moyens :.....	169
2-1 Frottis-cervico-vaginal :.....	169
2-2 Test au papillomavirus humain : .....	170
2-3 Colposcopie:.....	171
3-Modalités :.....	171
IV.PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN : _____	174
1-La prévention primaire:.....	174
1-1 Information, éducation et communication :.....	174
1-2 Prévention de l'infection par le Papillomavirus humain : .....	174
1-3 La vaccination prophylactique : .....	174
2-La prévention secondaire: .....	176
V.PROPOSITIONS POUR UN DEPISTAGE EFFICACE ET POUR UNE MEILLEURE APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE :_____	177
1-Organisation des activités du dépistage : .....	177
2-Pour une meilleure approche diagnostique :.....	178
3-Pour une meilleure approche thérapeutique :.....	178
CONCLUSION _____	180
RESUME _____	182
BIBLIOGRAPHIE _____	195

# Introduction

Dans le monde, le cancer du col utérin est le deuxième cancer féminin en termes d'incidence avec 528 000 cas chaque année, et la quatrième cause de décès par cancer chez la femme avec 266 000 décès en 2012. Au Maroc, il représente un problème de santé publique, c'est le deuxième cancer chez la femme après le cancer du sein, avec près de 2000 nouveaux cas chaque année (1).

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

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

Les lésions cervicales intra-épithéliales sont classées en fonction de l'importance des anomalies cytologiques et nucléaires en lésions de bas grade et lésions de haut grade. Les lésions de haut grade sont les seules anomalies à avoir un potentiel de progresser vers un cancer invasif d'où l'indication de leur prise en

charge, alors que les CIN1 possèdent un taux très élevé de régression spontanée, ce qui laisse penser qu'il s'agit de lésions à très faible potentiel d'agressivité, remettant en cause leur rôle de précurseur, d'où l'indication de leur surveillance (4).

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

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

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

Nous rapportons dans cette étude analytique rétrospective les données cliniques et para-cliniques de 24 observations pour des patientes prises en charge au service de Gynécologie et Obstétrique-I du CHU Hassan II de Fès pour néoplasie cervicale intra-épithéliale de haut grade, le but de ce travail est de répondre aux questions suivantes :

- Quel est le profil épidémiologique des patientes se présentant pour une lésion de haut grade du col utérin?
- Quelles sont les circonstances de découverte et les moyens de dépistage et de confirmation du diagnostic des lésions de haut grade du col utérin ?

- Y-a-t-il une corrélation entre la cytologie, la colposcopie et l'histologie statistiquement significative ?
- Quelle prise en charge thérapeutique à entreprendre devant une lésion cervicale de haut grade confirmée histologiquement ?
- Quelles propositions pouvons-nous suggérer pour une meilleure approche diagnostique et thérapeutique ?

Première partie :

## Etude théorique

## I. Anatomie du col utérin :

### 1- Configuration générale :

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

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

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

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

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

transversale béante chez la multipare, alors qu'il se présente sous l'aspect d'une petite ouverture circulaire au centre du col chez la nullipare (6).

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

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

## 2- Vascularisation artérielle :

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

## 3- Vascularisation veineuse :

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

## 4- Drainage lymphatique :

Les vaisseaux lymphatiques du col se jettent dans les ganglions iliaques externe et interne, les ganglions obturateur et paramétrial (6).

## 5- Innervation :

Un réseau nerveux issu du plexus hypogastrique assure l'innervation du col. L'endocol possède des terminaisons nerveuses sensibles étendues. En revanche,

celles-ci sont peu nombreuses au niveau de l'exocol, si bien qu'à ce niveau, le prélèvement de biopsies ou les traitements par électrocoagulation et cryothérapie sont bien tolérés par la plupart des femmes sans anesthésie locale préalable. Il existe au niveau de l'endocol des fibres sympathiques et parasympathiques qui sont parfois à l'origine d'une réaction vasovagale lors de la dilatation et du curetage de l'endocol (6).

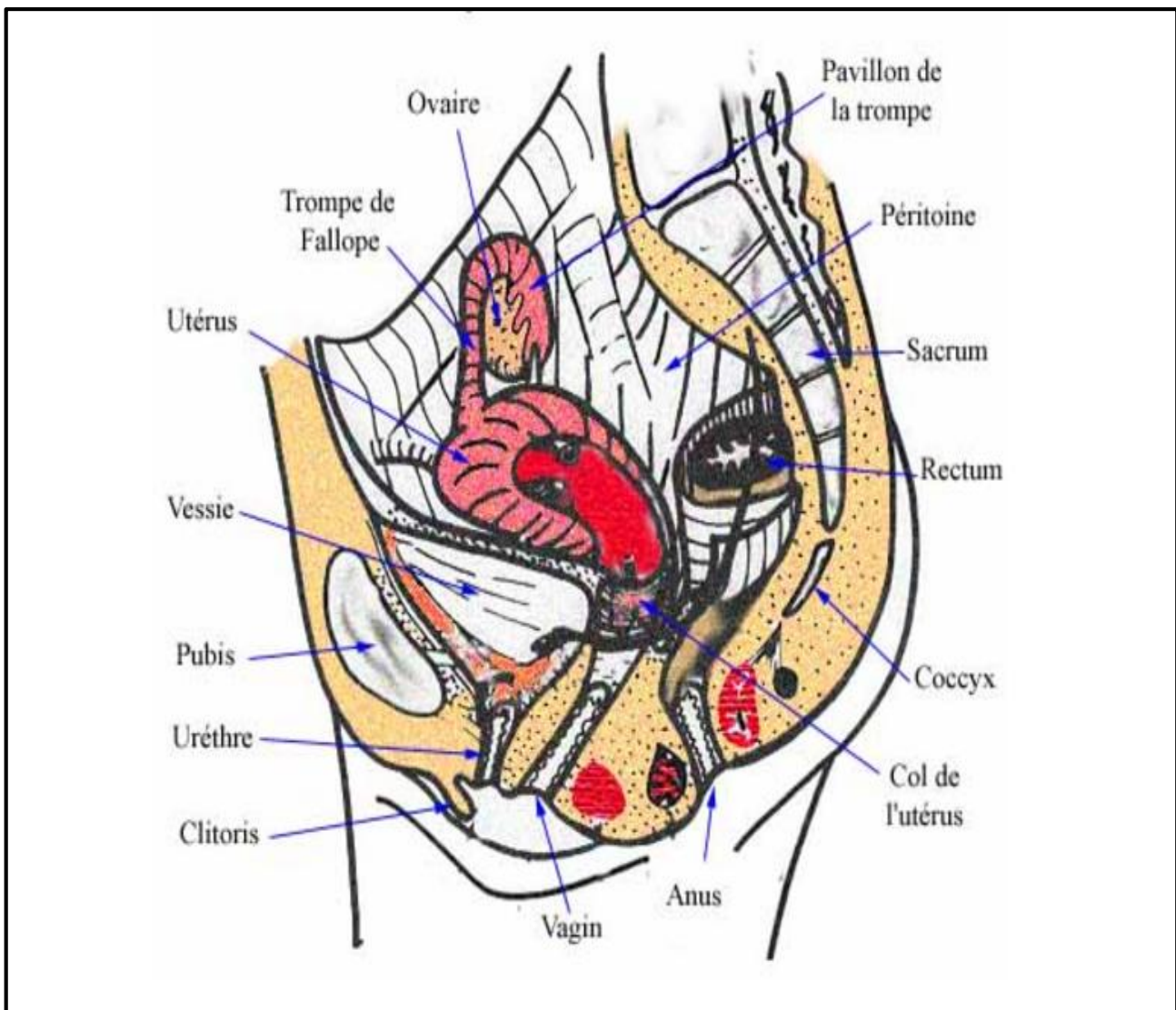


Figure 1: Anatomie du col utérin (7)

## II. Histologie du col utérin :

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

### 1- L'exocol :

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

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

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

- La couche intermédiaire : formée de 5 ou 6 couches plus volumineuses, polyédriques et séparées par un espace intercellulaire. A travers cet espace, les cellules sont reliées par des ponts (6,8),
- La couche superficielle ou zone de kératinisation intra-épithéliale de DIERKS : formée de 6 à 8 couches de cellules qui s'aplatissent progressivement vers la surface. Leurs membranes sont épaisses, leurs noyaux sont petits et homogènes et leurs cytoplasmes sont occupés par du glycogène que le Lugol colore en brun acajou (6,8),
- La zone de desquamation : constituée de cellules qui se détachent facilement de la surface de la muqueuse. Elles desquament isolément et gardent leurs noyaux. Elles constituent l'essentiel du frottis cervico-vaginal (6,8),

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

Le cytoplasme des cellules des couches intermédiaires et superficielles est très riche en glycogène, ce qui reflète la maturation et le développement normaux de l'épithélium pavimenteux. Une maturation anormale ou altérée se traduit par une absence de production de glycogène (6).

La maturation de l'épithélium pavimenteux dépend des œstrogènes. Un déficit en œstrogènes bloque la maturation complète et la glyco-généation. C'est pourquoi, après la ménopause, les cellules ne subissent pas de maturation au-delà de la couche parabasale et ne s'amoncellent pas en couches multiples de cellules plates. Par conséquent, l'épithélium s'amincit et s'atrophie. A l'examen visuel, il apparaît pâle. Cet épithélium étant fragilisé, on y distingue aussi des hémorragies sous forme de pétéchies sous épithéliales (6).

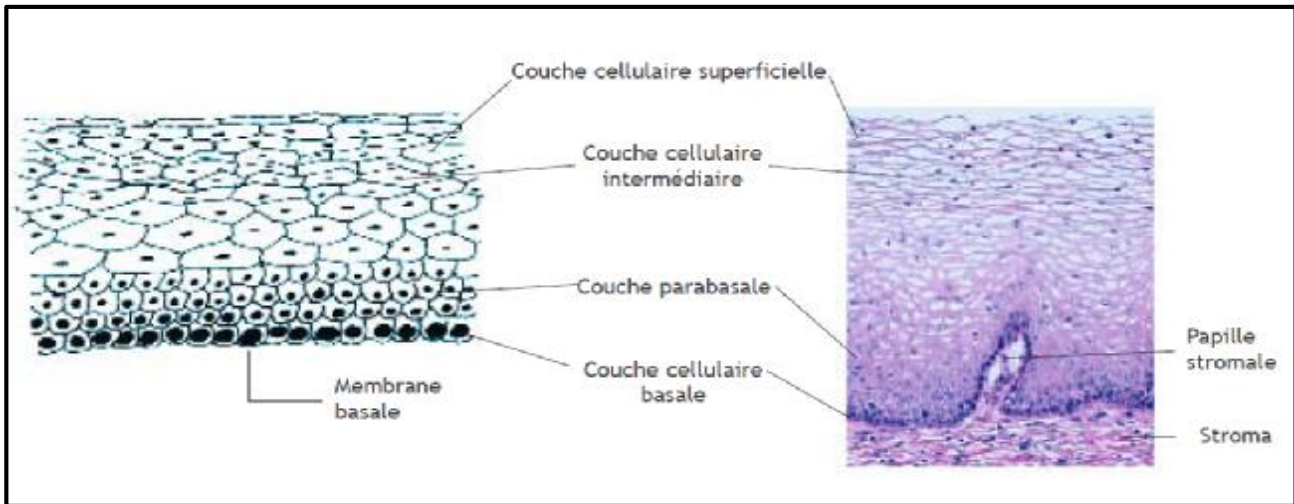


Figure 2: Epithélium pavimenteux stratifié (x 20) (6)

## 2- L'endocol :

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

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

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

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

endocervicales (également appelées glandes endocervicales) (Figure 4). Ces cryptes s'invaginent parfois jusqu'à une profondeur de 5 à 8 mm, et c'est cette architecture complexe, faite de projections papillaires et de cryptes, qui donne à l'épithélium cylindrique un aspect granuleux à l'examen visuel (6).

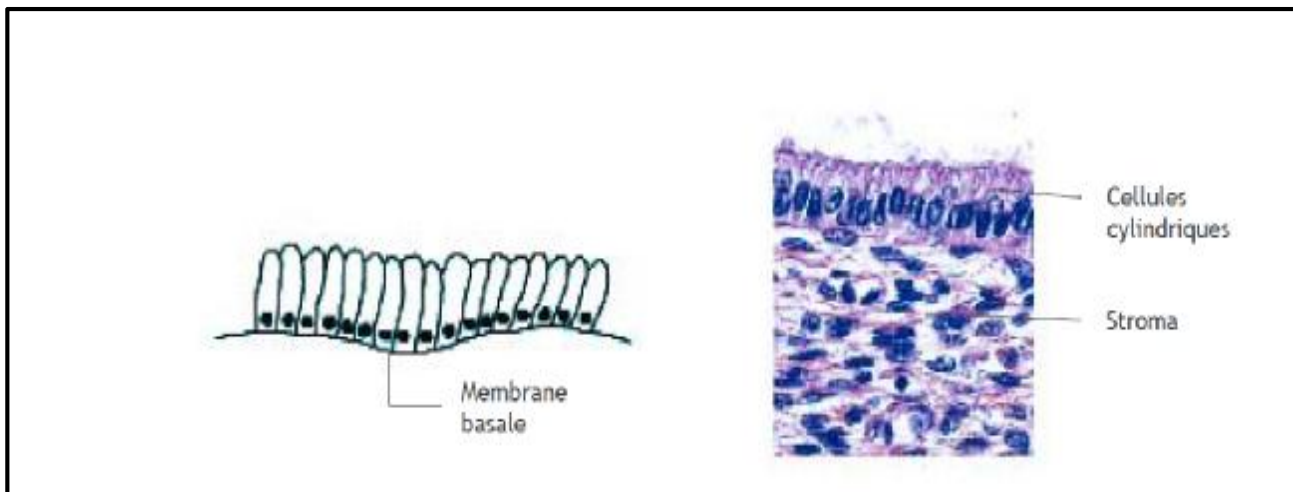


Figure 3: Epithélium cylindrique (x 40) (6)

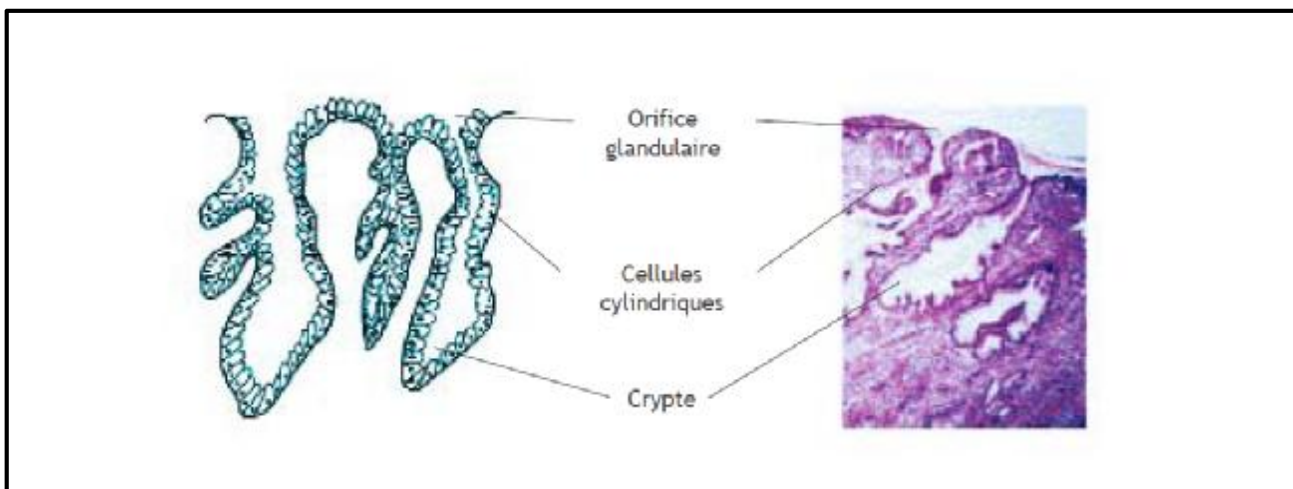


Figure 4: Cryptes d'épithélium cylindrique (x 10) (6)

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

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

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

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

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

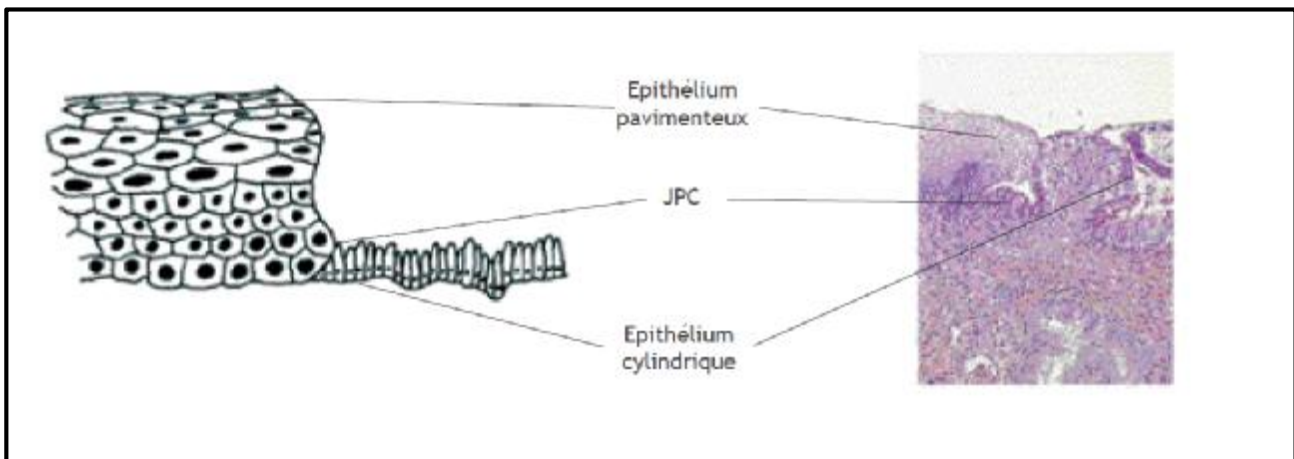


Figure 5: Jonction pavimento-cylindrique (JPC) (x 10) (6)

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

- L'âge,
- Le statut hormonal,

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

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

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

Après la puberté et durant toute la période de reproduction : les organes génitaux féminins se développent sous l'influence des 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 (Figure 6b).

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. L'ectropion est beaucoup plus prononcé au cours de la grossesse (6).

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

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

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

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

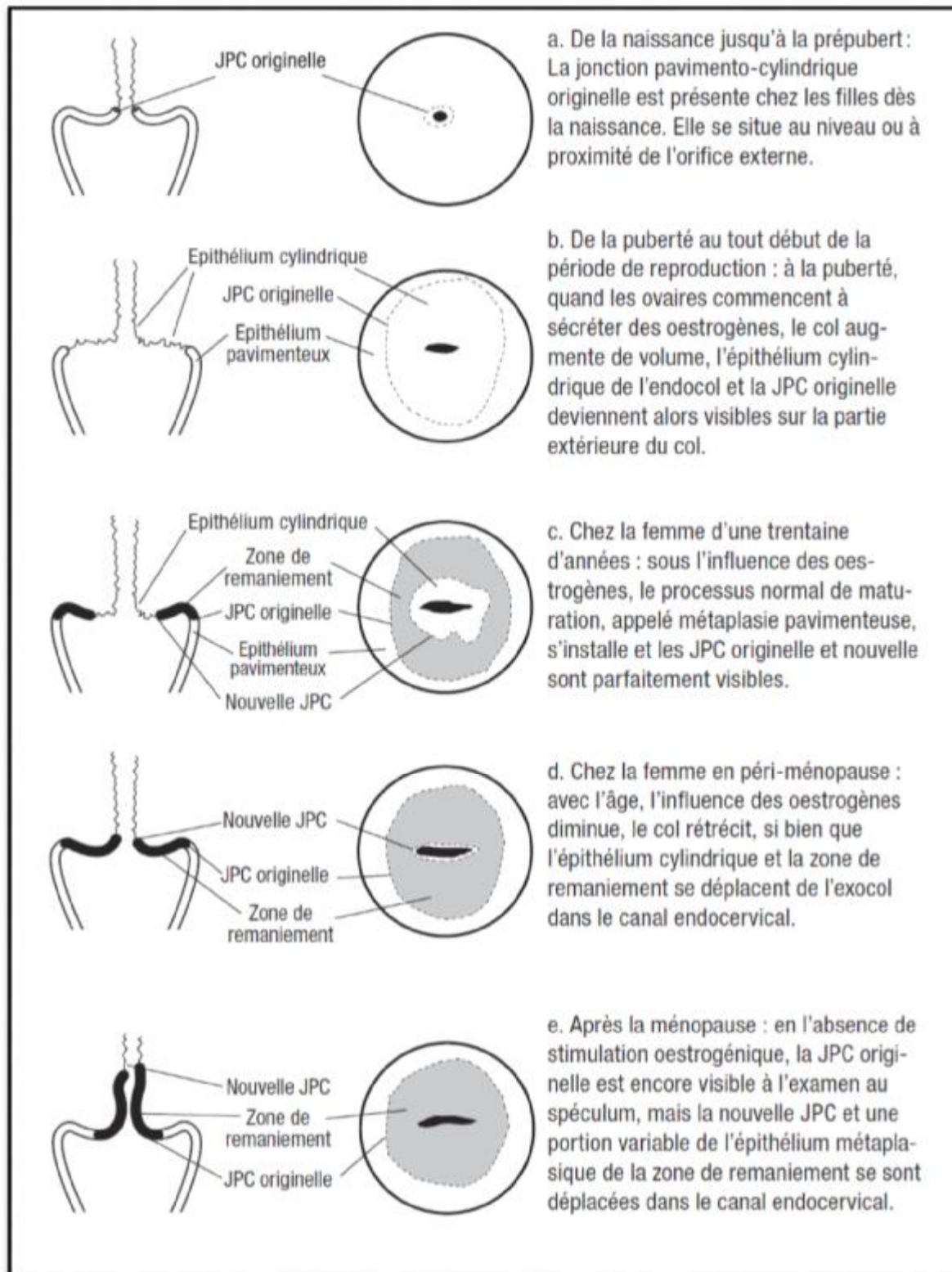


Figure 6: Les différentes localisations de la JPC et de la zone de remaniement; (a) avant la ménopause; (b) après la puberté et au début de la période de reproduction; (c) femme d'une trentaine d'années; (d) en péri-ménopause; (e) en post-ménopause

(8)

#### 4- Ectropion ou ectopie :

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

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

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

#### 5- Métaplasie pavimenteuse :

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

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

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

La transformation du tissu glandulaire est rendue possible grâce aux cellules dites de réserve sous-cylindrique qui ont la capacité de se différencier dans le sens malpighien. Dans un premier temps, ces cellules se multiplient (hyperplasie des cellules de réserve, Figure 7), puis elles élaborent un tissu malpighien peu différencié, c'est la métaplasie malpighienne immature (Figure 8). À ce stade, l'épithélium, peu épais, est constitué d'un empilement régulier de cellules basales, au noyau actif et à chromatine fine avec parfois des images de mitoses régulières. Il persiste souvent en surface des cellules mucosécrétantes (10).

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

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

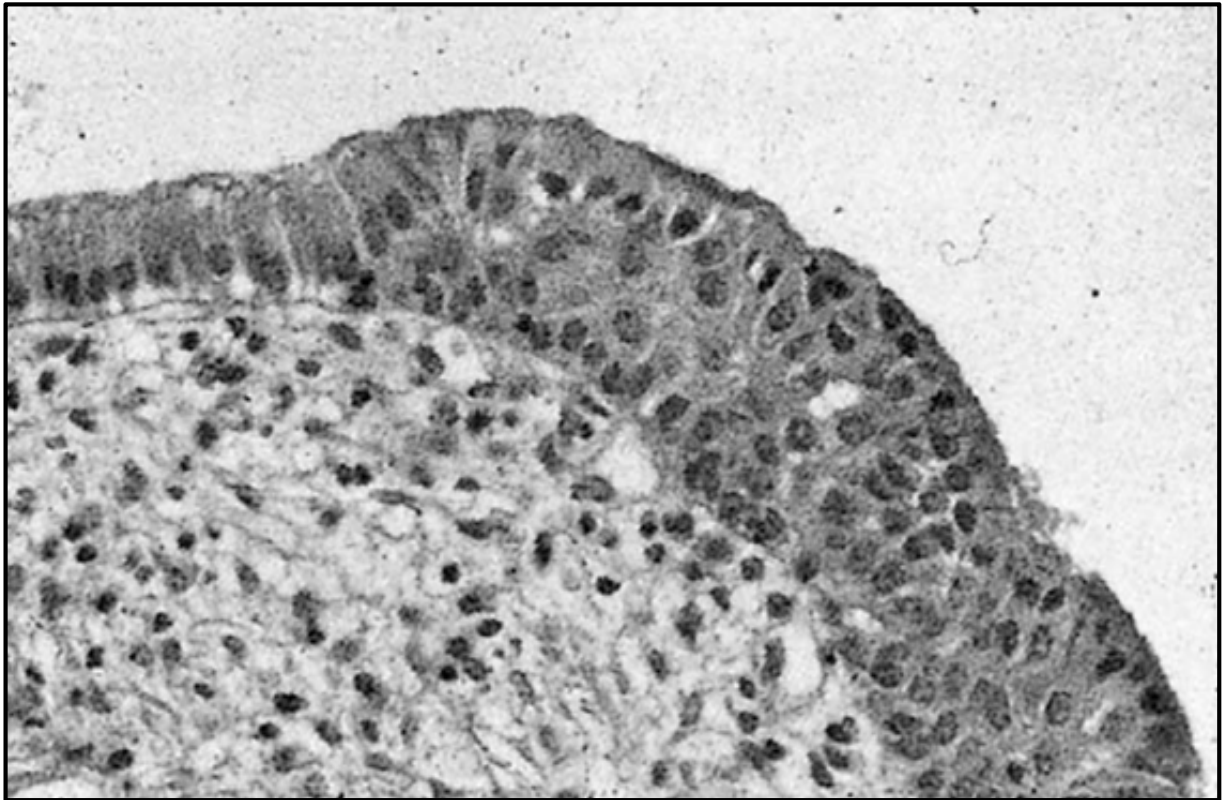


Figure 7: Hyperplasie des cellules de réserve (10)

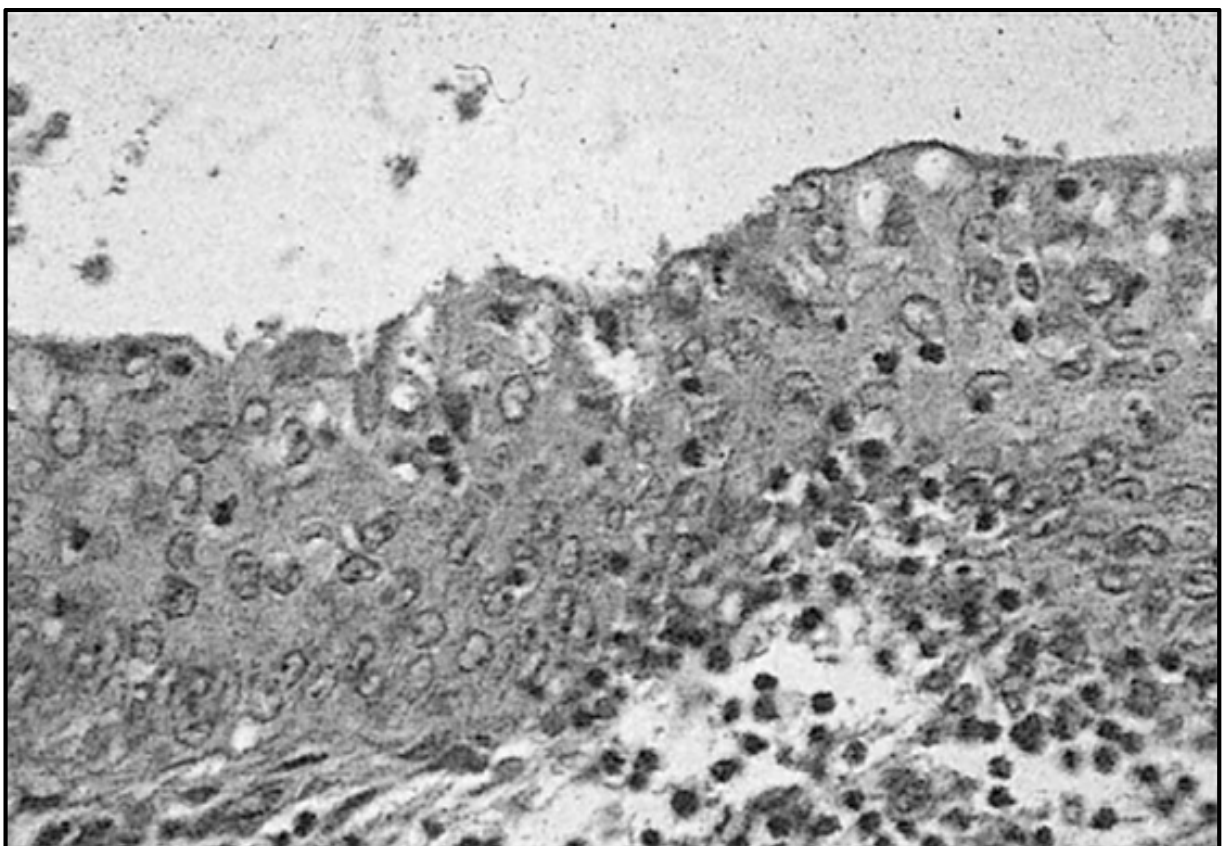


Figure 8: Métaplasie malpighienne immature (10)

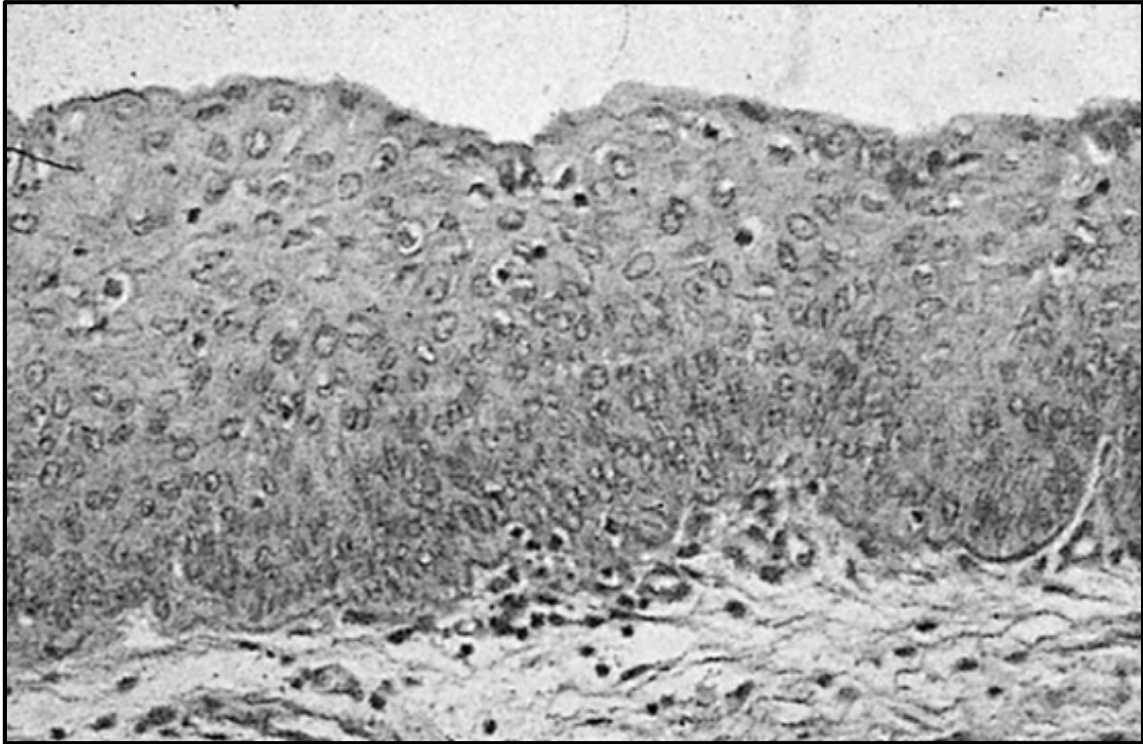


Figure 9: Métaplasie malpighienne: début de différenciation (10)

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

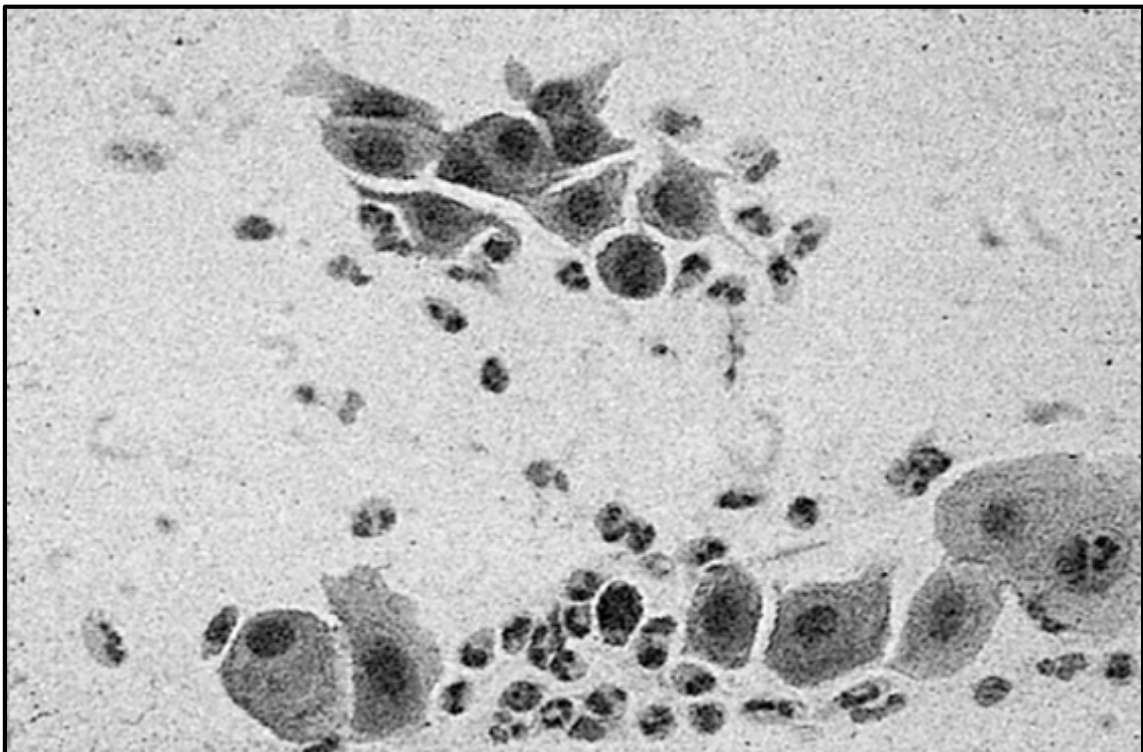


Figure 10: Frottis: cellules parabasales de remaniement (10)

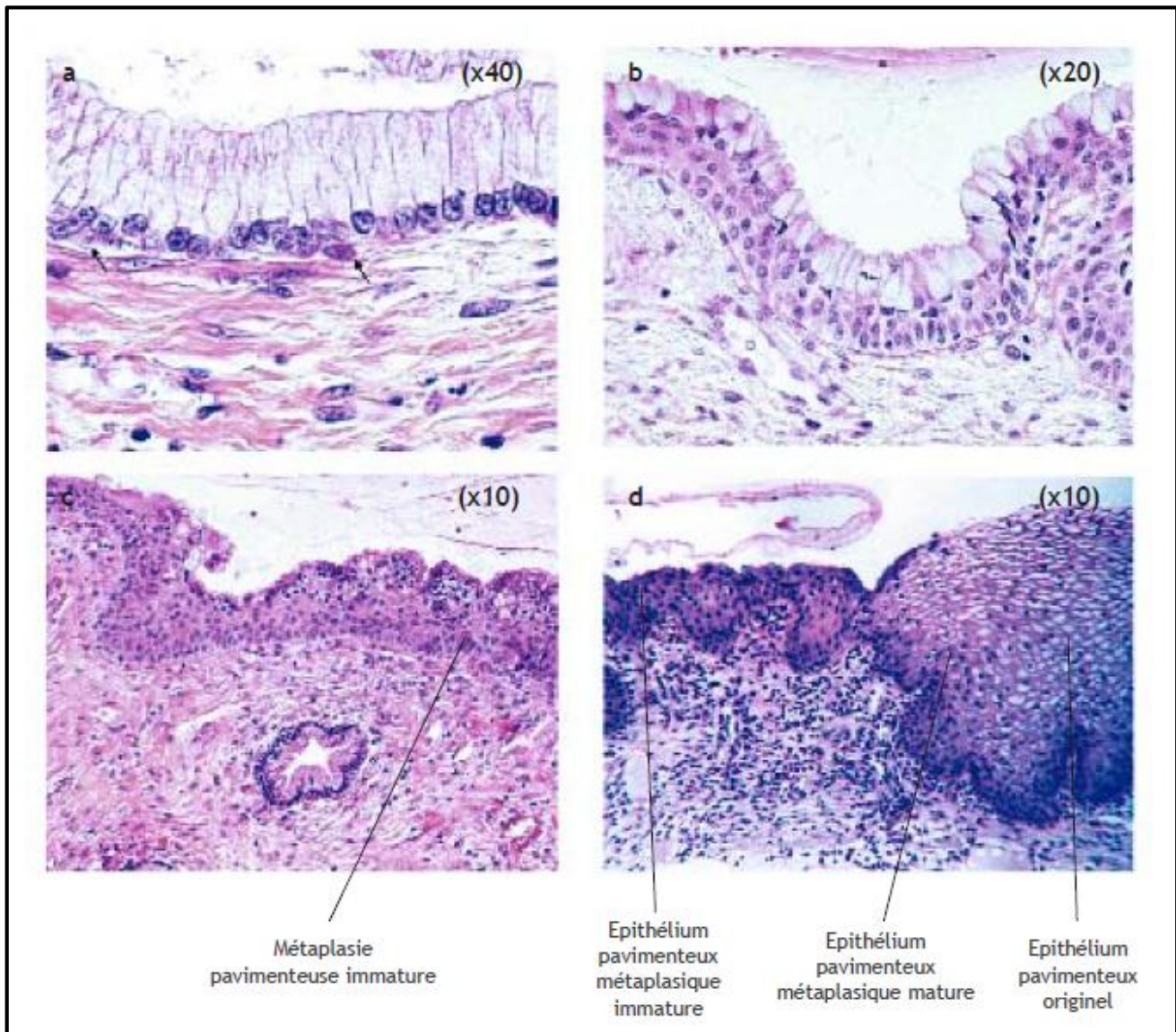


Figure 11: Développement de l'épithélium pavimenteux métaplasique.

(a) Les flèches signalent des cellules sub-cylindriques de réserve (b) Les cellules de réserve prolifèrent pour former deux couches d'hyperplasie cellulaire de réserve sous la couche d'épithélium cylindrique (c) Les cellules de réserve poursuivent leur prolifération et leur différenciation pour former un épithélium pavimenteux métaplasique immature qui ne produit pas de glycogène (d) L'épithélium pavimenteux métaplasique mature ressemble en tous points à l'épithélium pavimenteux originel (6)

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

- Chez la grande majorité des femmes, le processus de métaplasie se poursuit et les cellules pavimenteuses métaplasiques immatures continuent de se différencier en un épithélium métaplasique stratifié mature qui ressemble à l'épithélium pavimenteux stratifié originel.

- Chez une très petite minorité de femmes, un épithélium dysplasique atypique se développe parfois (6).

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

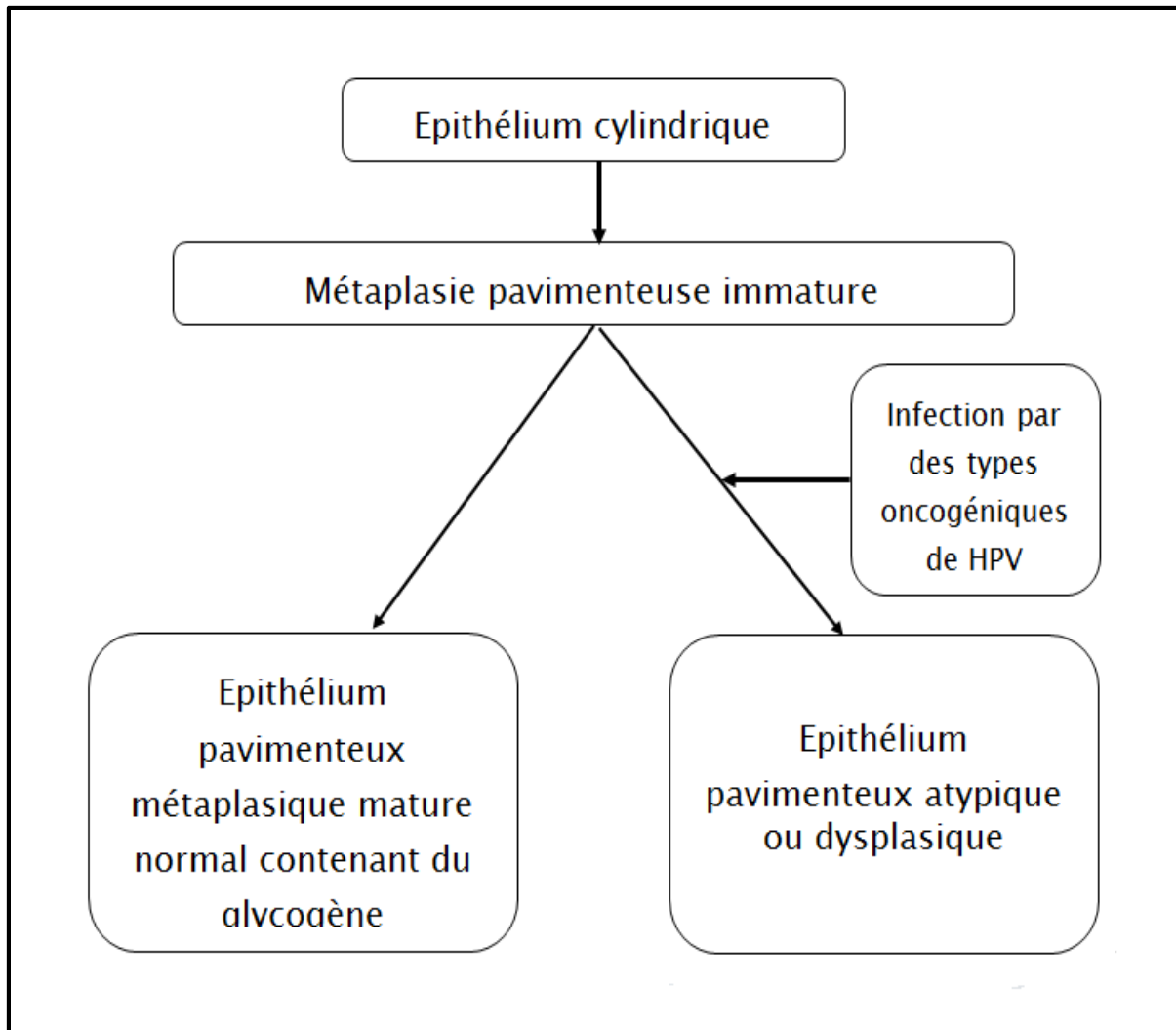


Figure 12: Progression de la maturation de la métaplasie pavimenteuse immature (6)

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

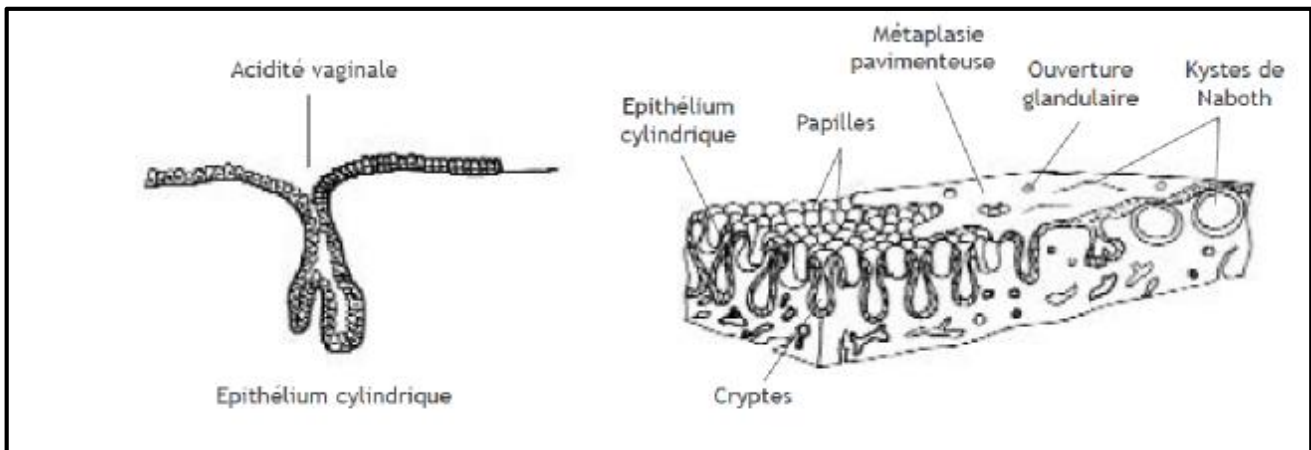


Figure 13: L'épithélium pavimenteux métaplasique recouvre les orifices glandulaires, entraînant ainsi la formation de kystes de Naboth (6)

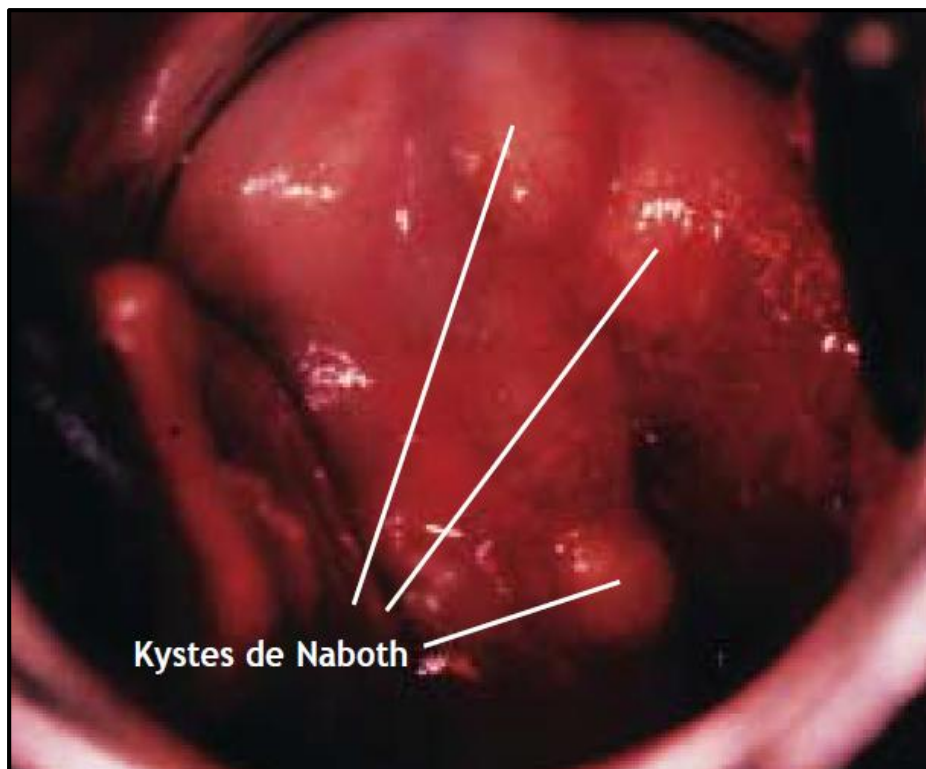


Figure 14: Nombreux kystes de Naboth dans l'épithélium pavimenteux métaplasique mature qui recouvre l'exocol (6)

## 6- Zone de remaniement :

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

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

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

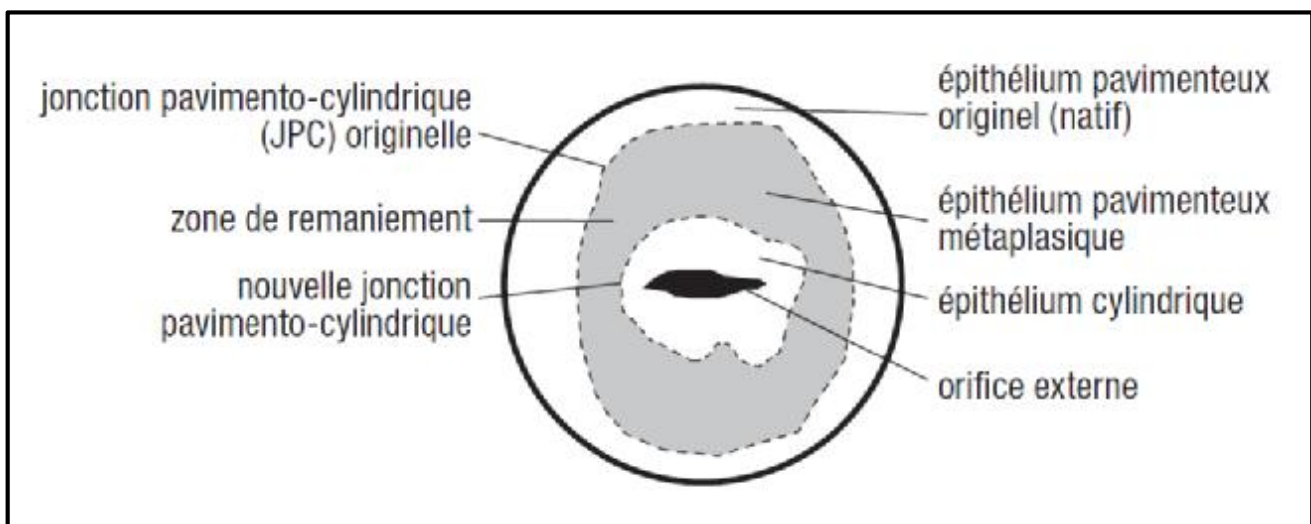


Figure 15: Représentation schématique de la zone de remaniement (6)

La zone de remaniement peut être qualifiée de normale quand on y observe une métaplasie pavimenteuse immature et/ou mature avec des régions ou îlots intermédiaires d'épithélium cylindrique, et qu'il n'existe aucun signe de carcinogénèse (Figure 16a). En revanche, on parle de zone de remaniement atypique

ou anormale quand on repère dans cette région des signes évocateurs d'une éventuelle lésion précancéreuse (Figure 16b) (6).

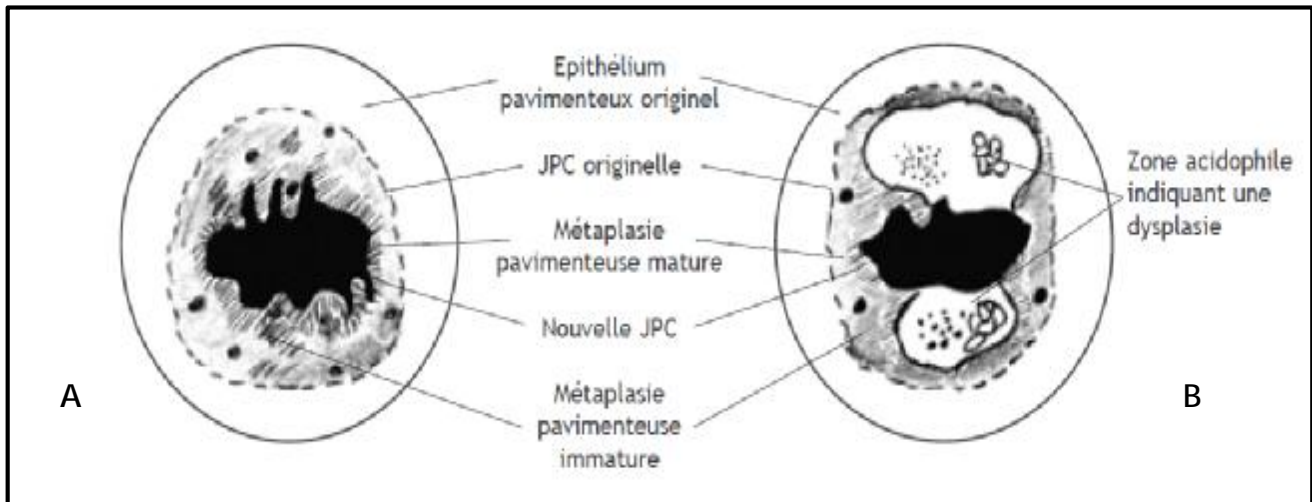


Figure 16: Représentation schématique de la zone de remaniement

A- zone de remaniement normale

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

### III. Pathologie des lésions précancéreuses du col utérin :

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

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

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

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

#### 1- Etiopathogénie des lésions cervicales intra-épithéliales :

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

##### 1-1 Papillomavirus humains :

###### 1-1-1 Généralités:

Les papillomavirus : du latin Papilla signifiant le bouton, et du suffixe grec -Ome désignant le caractère tumoral (13), sont des petits virus appartenant à la

famille des Papillomaviridae. Ils sont responsables de tumeurs bénignes et malignes chez l'Homme et chez l'animal, et ont été à l'origine du premier modèle de tumeur liée à un virus à ADN découvert en 1920 par SHOPE chez le lapin (14).

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

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

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

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

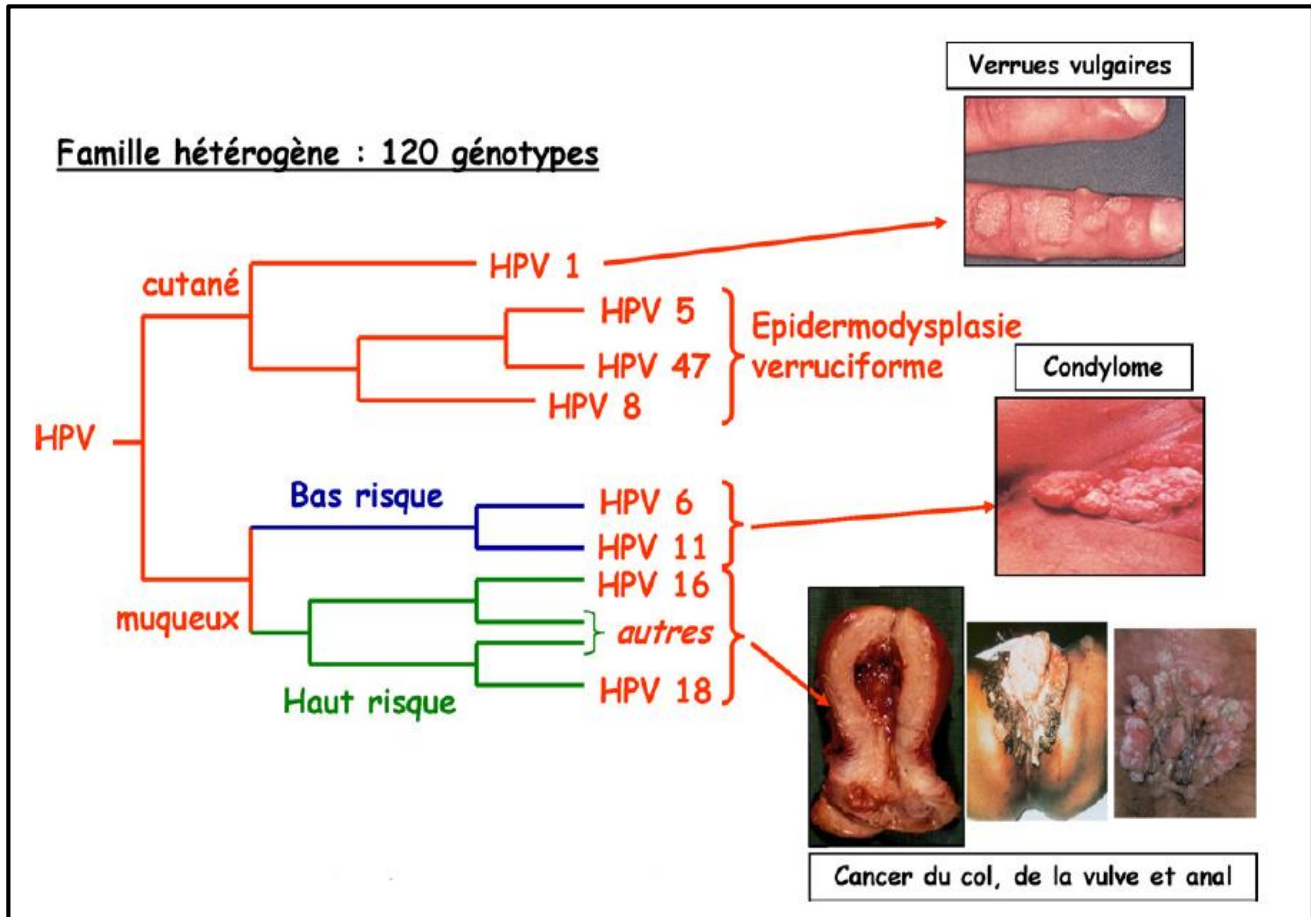


Figure 17: Famille des papillomavirus humain (15)

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

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

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

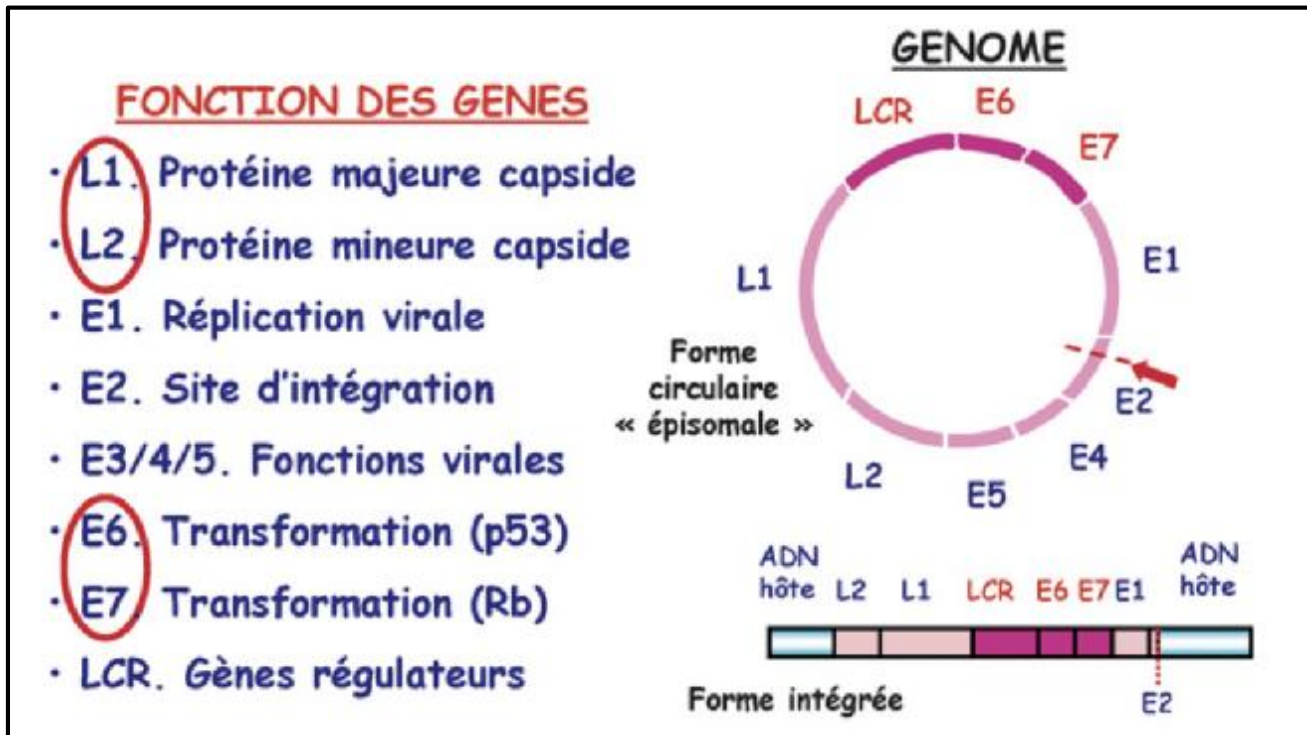


Figure 18: Structure du papillomavirus (15)

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

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

Le virus pénètre dans les cellules basales de l'épithélium génital, soit par l'intermédiaire de micro-abrasions de la muqueuse, soit du fait de l'exposition quasi-physiologique de ces cellules basales au niveau de la jonction pavimento-cylindrique du col utérin (2).

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

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

### 1-2 Histoire naturelle de l'infection à papillomavirus humains et risque de lésions intra-épithéliales :

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

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

E7 interagit avec la protéine suppresseur de la tumeur du rétinoblastome (pRB) et provoque sa dégradation par le protéasome, favorisant la progression de la cellule vers la phase S. La production d'acides ribonucléiques (ARN) messagers est le reflet de l'intégration de l'ADN viral dans la cellule hôte (2).

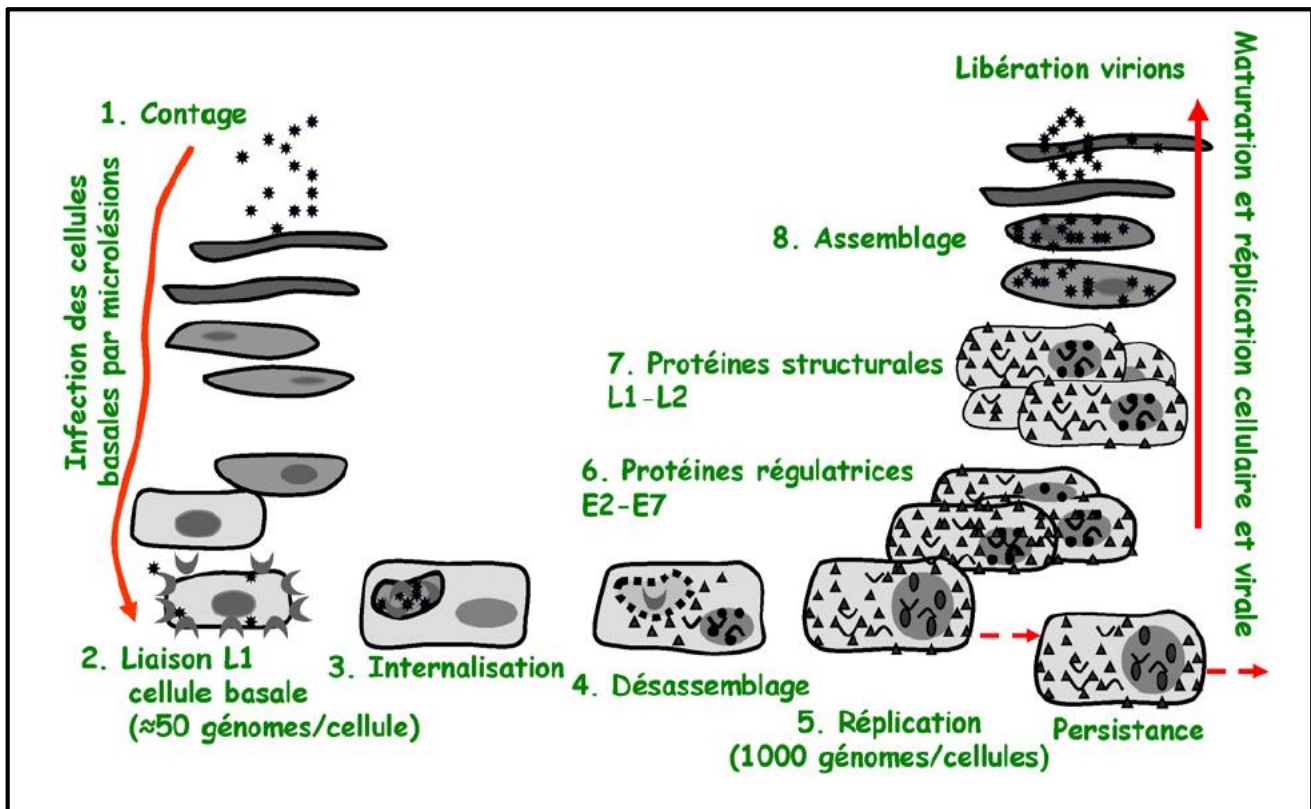


Figure 19: Cycle cellulaire du papillomavirus (15)

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

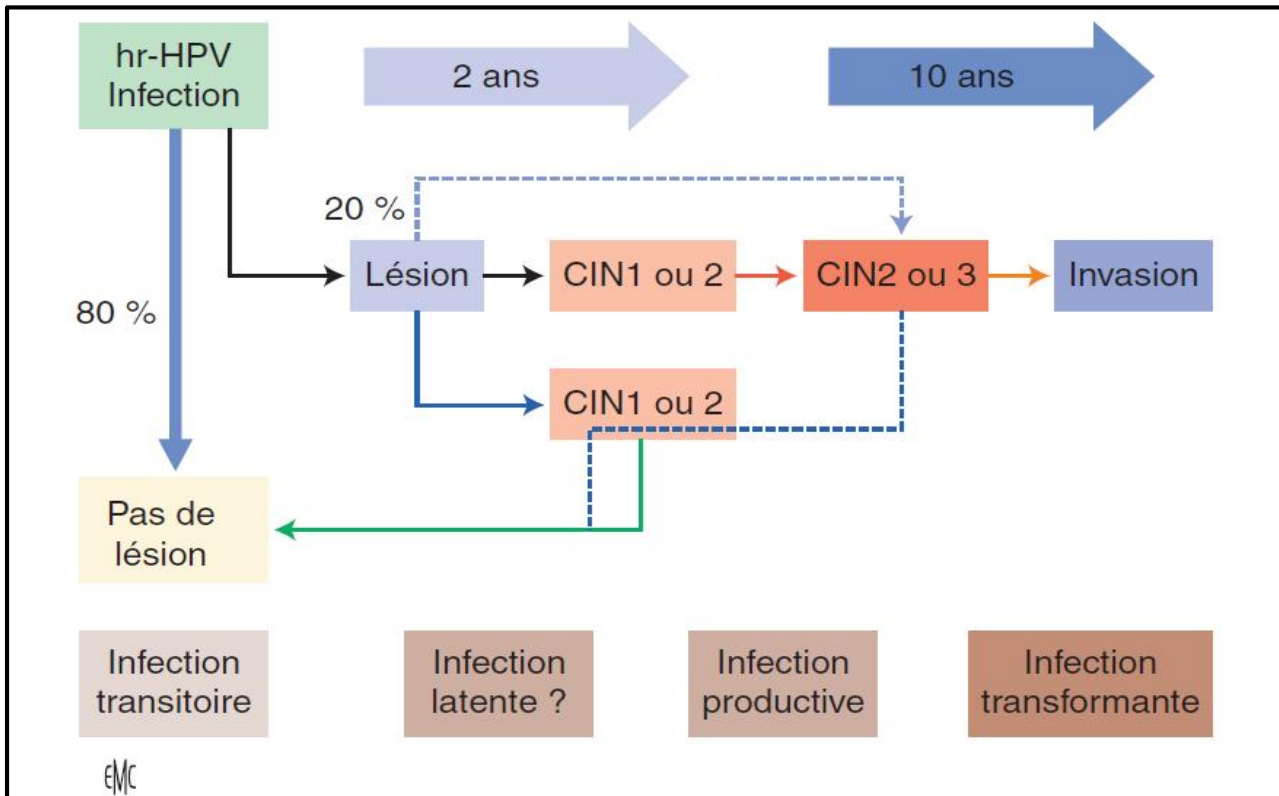


Figure 20: Schéma de l'histoire naturelle de l'infection à HPV et risque de néoplasies cervicales intra-épithéliales (2)

### 1-3 Clairance des infections à HPV:

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

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

#### 1-4 Persistance des infections à papillomavirus humains:

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

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

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

## 2- Pathologie des lésions cervicales intra-épithéliales:

### 2-1 Pathogenèse des lésions cervicales intra-épithéliales:

L'infection à HPV a lieu au niveau des cellules basales et de réserve, auxquelles les virus accèdent grâce à des micro-brèches de l'épithélium de surface. Pour leur réplication, les HPV nécessitent des cellules hôtes en cycle, car ils font usage de l'appareil répliatif de la cellule. C'est en même temps l'occasion idéale pour intégrer le génome cellulaire (2).

Lorsque les cellules infectées en voie de maturation migrent vers la surface de l'épithélium, l'effet viral cytopathogène devient apparent sous forme de koïlocytes (2). De multiples copies virales sont alors retrouvées, principalement de localisation épisomique (29).

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

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

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

## 2-2 Historique de la terminologie et la classification :

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

- Initialement, quatre groupes lésionnels ont été retenus selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : La dysplasie légère, la dysplasie modérée, la dysplasie sévère, et le carcinome in situ (2).

- Ultérieurement, le terme de néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN) fut introduit en 1968 (32) afin de représenter l'éventail complet des atypies cellulaires confinées à l'épithélium. Richart a ainsi distingué trois grades de CIN : La CIN1 qui correspondait à la dysplasie légère, la CIN2 qui correspondait à la dysplasie modérée et la CIN3 correspondait à la fois à la dysplasie sévère et au CIS (33).

- En 1990, la terminologie histologique proposée était la suivante : la CIN de bas grade regroupait des anomalies du genre atypie koilocytique et CIN1, tandis que la CIN de haut grade regroupait les CIN2 et les CIN3.

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

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

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

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

### Classification de Bethesda:

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

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

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

Nous avons exclu dans notre travail les lésions intra-épithéliales glandulaires vue qu'on n'avait identifié aucun cas.

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

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

##### 3-1-1 Cytologie:

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

- Modifications nucléaires : présence d'une dyskaryose qui correspond à l'augmentation du volume nucléaire (jusqu'à trois fois la normale), à la densification de la chromatine et à l'irrégularité des contours, avec ou sans bi-nucléations ou multi-nucléations (2),

- Modifications cytoplasmiques : présence d'un halo clair péri nucléaire et d'une densification cytoplasmique périphérique qui définissent les koïlocytes (en grec *koilos* signifie vide, terme introduit par Kross et Durfee en 1956) (2).

- Modifications nucléaires et cytoplasmiques caractérisant la parakératose qui associe pycnose, allongement, hyperchromatisme, irrégularité nucléaire associée à une densification et éosinophilie du cytoplasme avec augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique. La parakératose atypique n'est pas spécifique d'une lésion intra-épithéliale de bas grade, elle peut accompagner une lésion de grade plus élevé ou un carcinome malpighien invasif kératinisant.

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

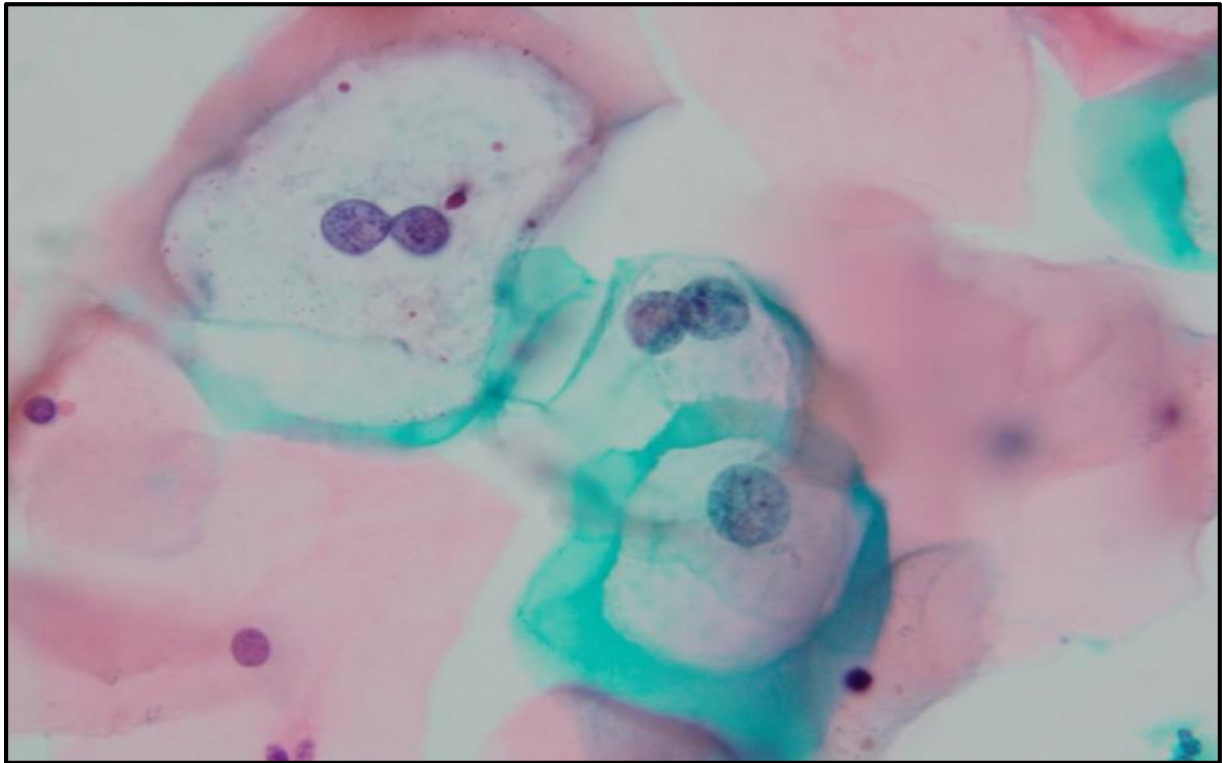


Figure 21: Koilocytes. Technique monocouche SurePath® x 1000 (2)

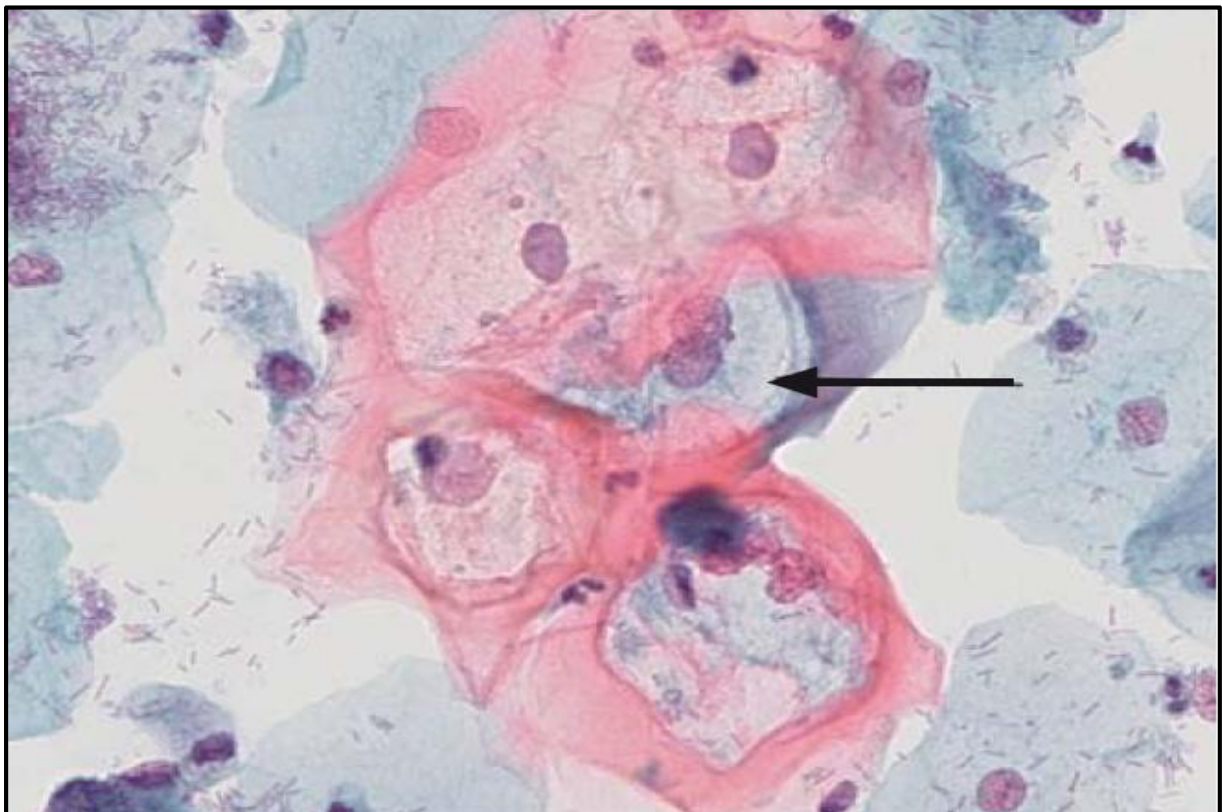


Figure 22 : Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade. Les cellules superficielles ont un noyau augmenté de volume et un halo péri-nucléaire, correspondant à une koilocytose (Pap x 400) (3)

### 3-1-2 Histologie:

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

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

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

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

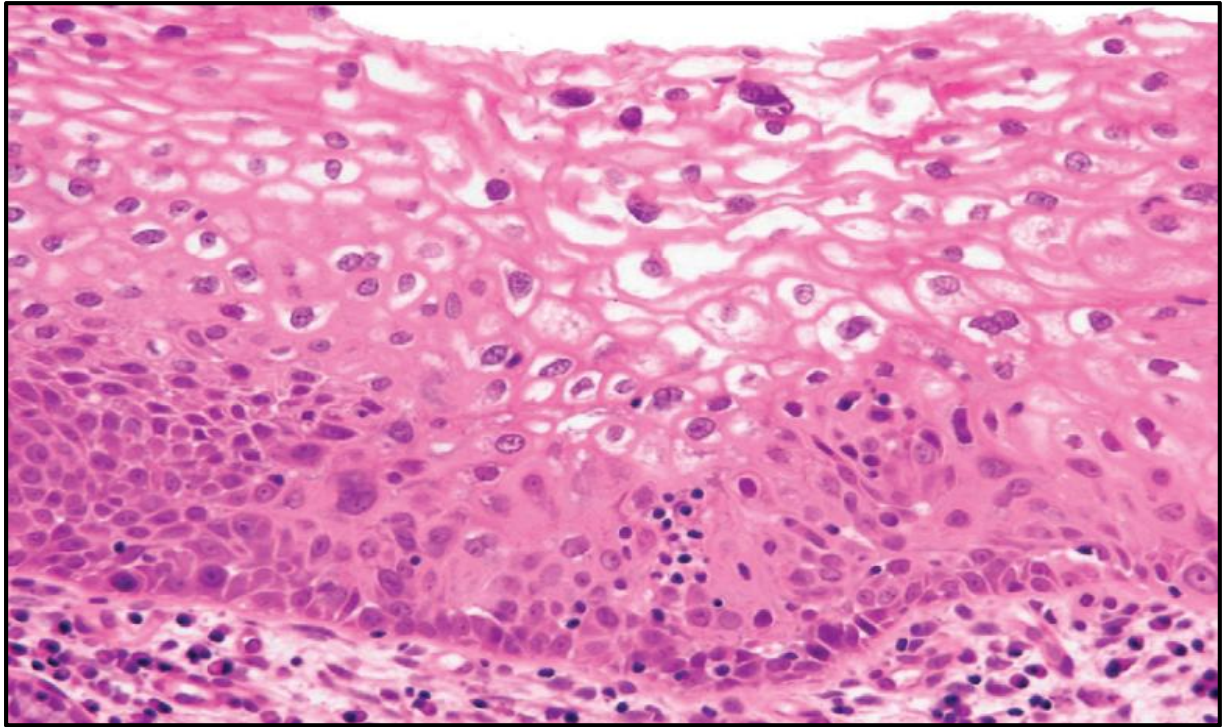


Figure 23: Néoplasies cervicales intra-épithéliales grade 1 (CIN1) avec koilocytes. Hématoxyline et éosine  $\times 400$  (2)

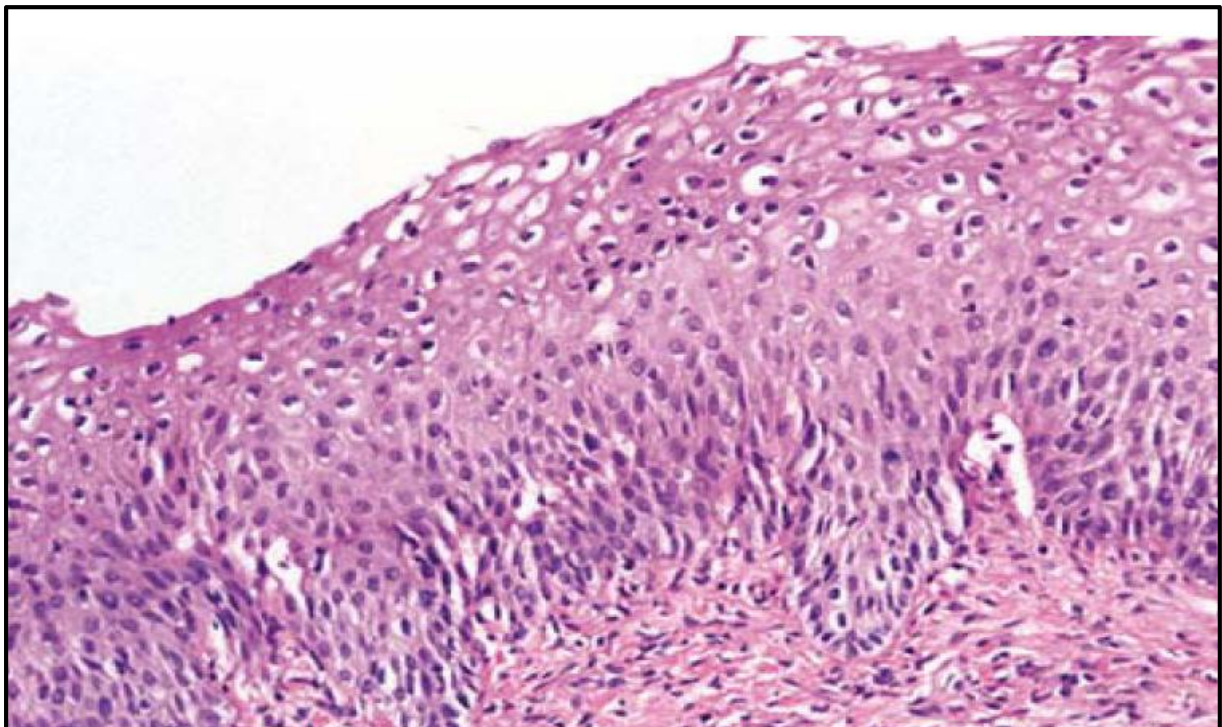


Figure 24 : CIN1 : les couches basales de l'épithélium sont hyperplasiques et légèrement désorganisées. Les couches superficielles contiennent des koilocytes. Hématoxyline et éosine  $\times 100$  (3)

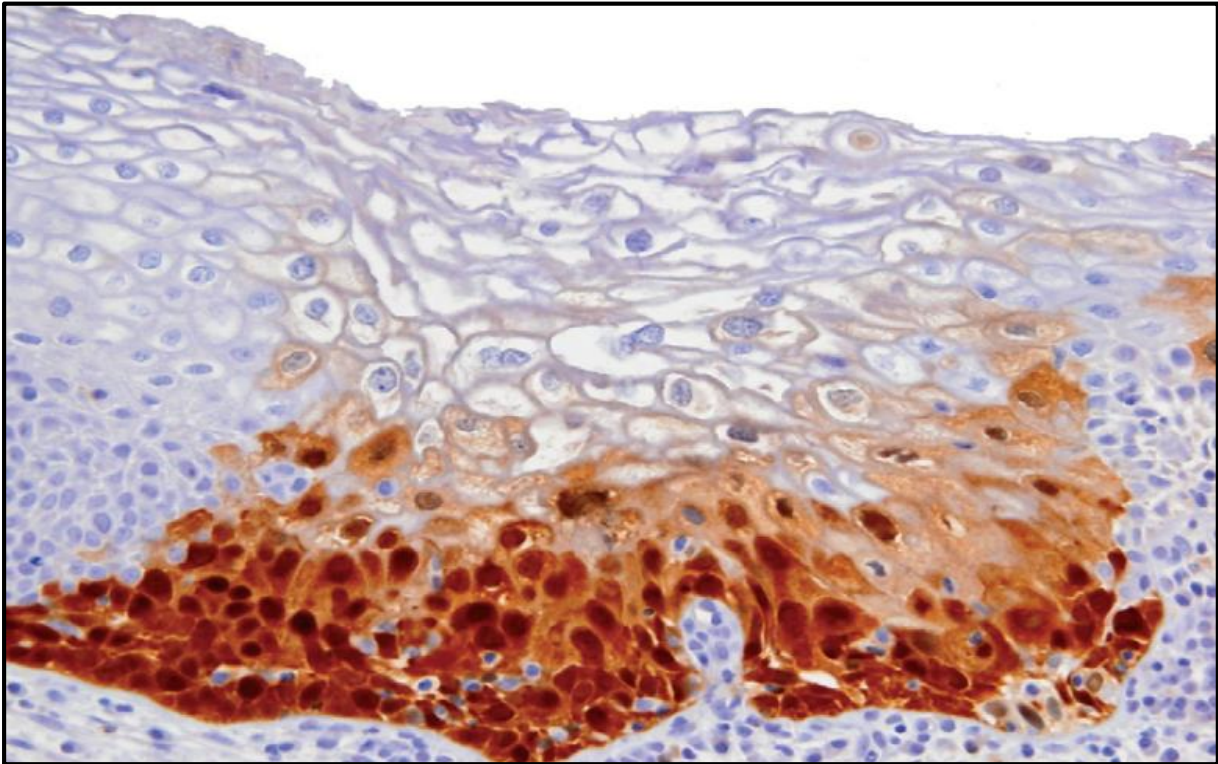


Figure 25: CIN1 avec koïlocytes. Immunohistochimie de p16INK4a × 400. Marquage diffus basal (2)

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

#### 3-2-1 Cytologie:

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

Les cellules atypiques peuvent être de taille très petite. Elles sont souvent isolées ou regroupés en amas syncytiaux. Leur ressemblance avec des cellules métaplasiques immatures, glandulaires dystrophiques ou atrophiques est parfois responsable d'un diagnostic faux négatif ou faux positif (2).

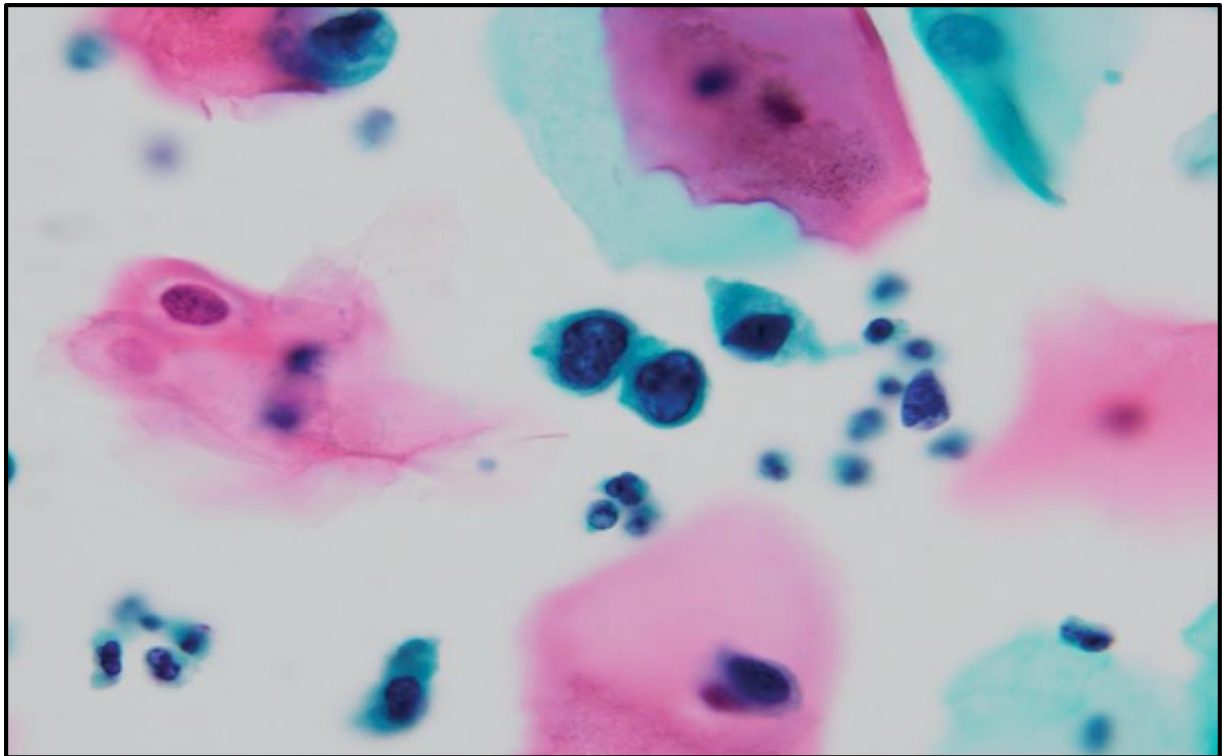


Figure 26: Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade. Technique monocouche SurePath® × 1000 (2)

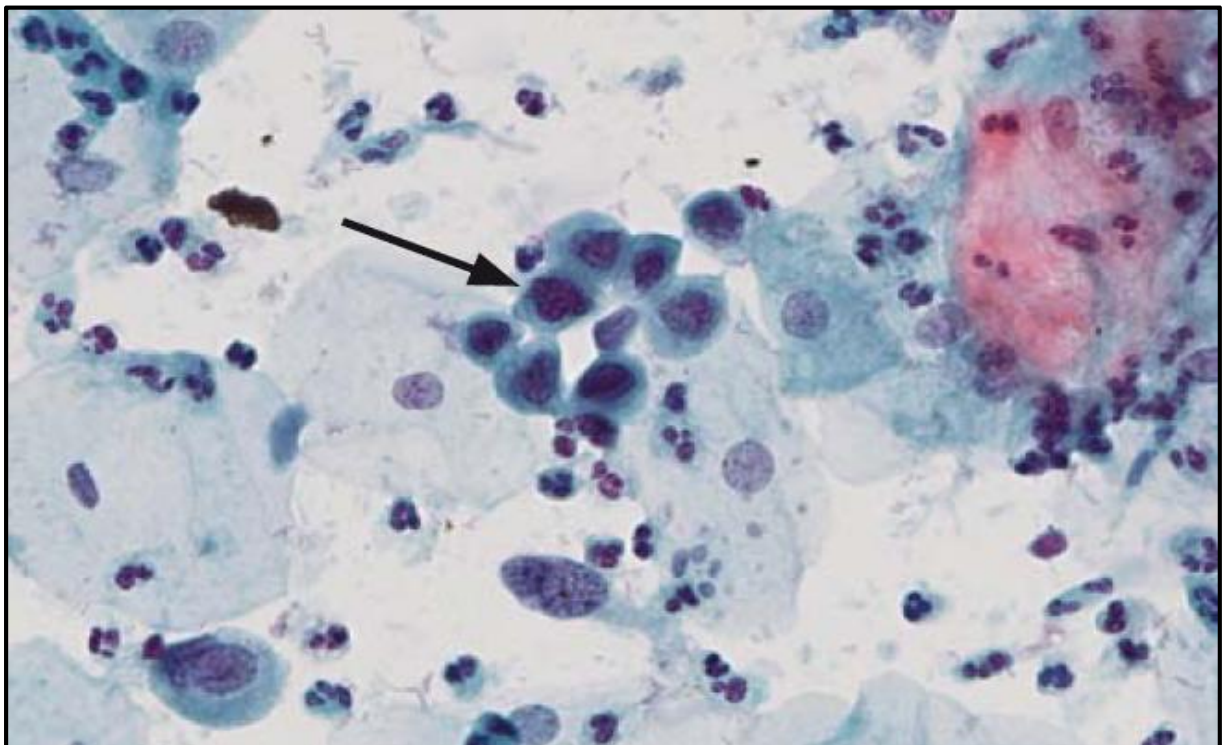


Figure 27 : Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade. Les cellules basales ont d'importantes atypies nucléaires (Pap x 400) (3)

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

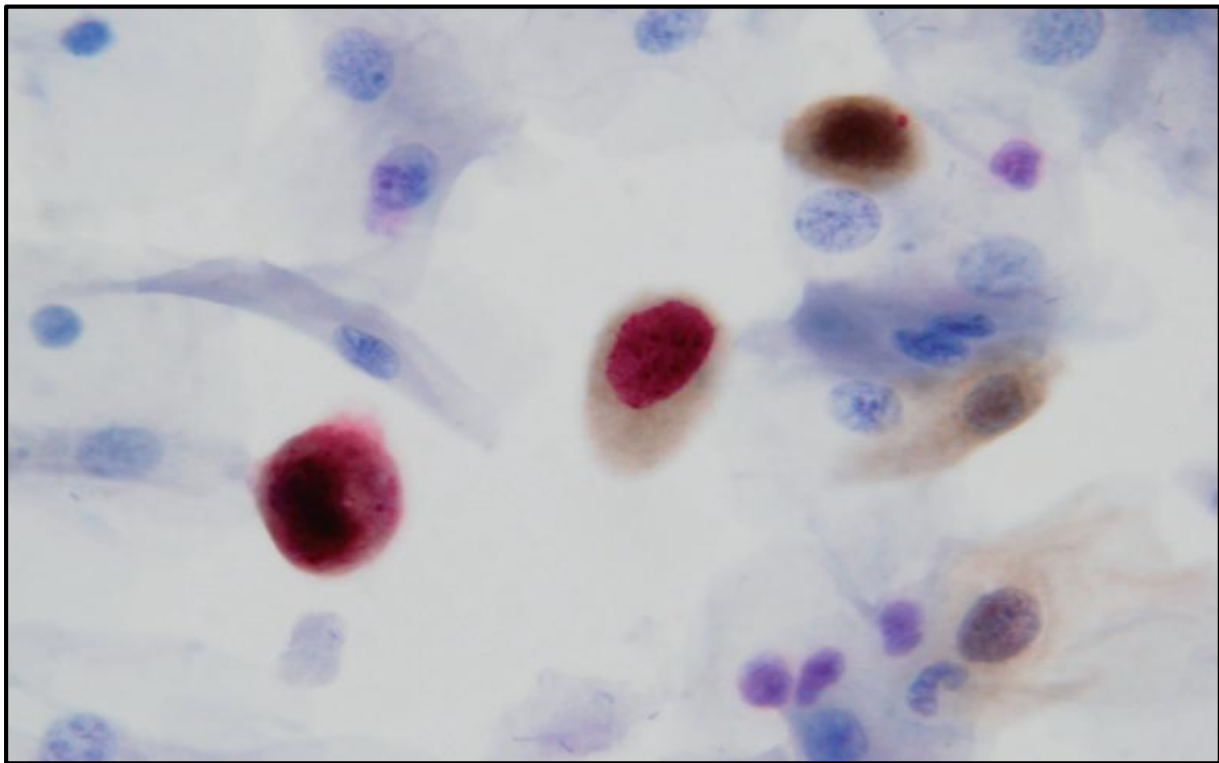


Figure 28: Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade. CINtec Plus® : double marquage de p16 (brun) et Ki-67 (rouge) × 1000 (2)

### 3-2-2 Histologie:

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

- Un aspect syncytial dans les couches basales et parabasales ;
- Des koïlocytes rares ou absents, et à petit halo clair ;
- Un rapport nucléocytoplasmique élevé des cellules superficielles ;

- Des mitoses fréquentes jusqu'aux deux tiers dans les CIN2, sur toute l'épaisseur dans les CIN3 (2).

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

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

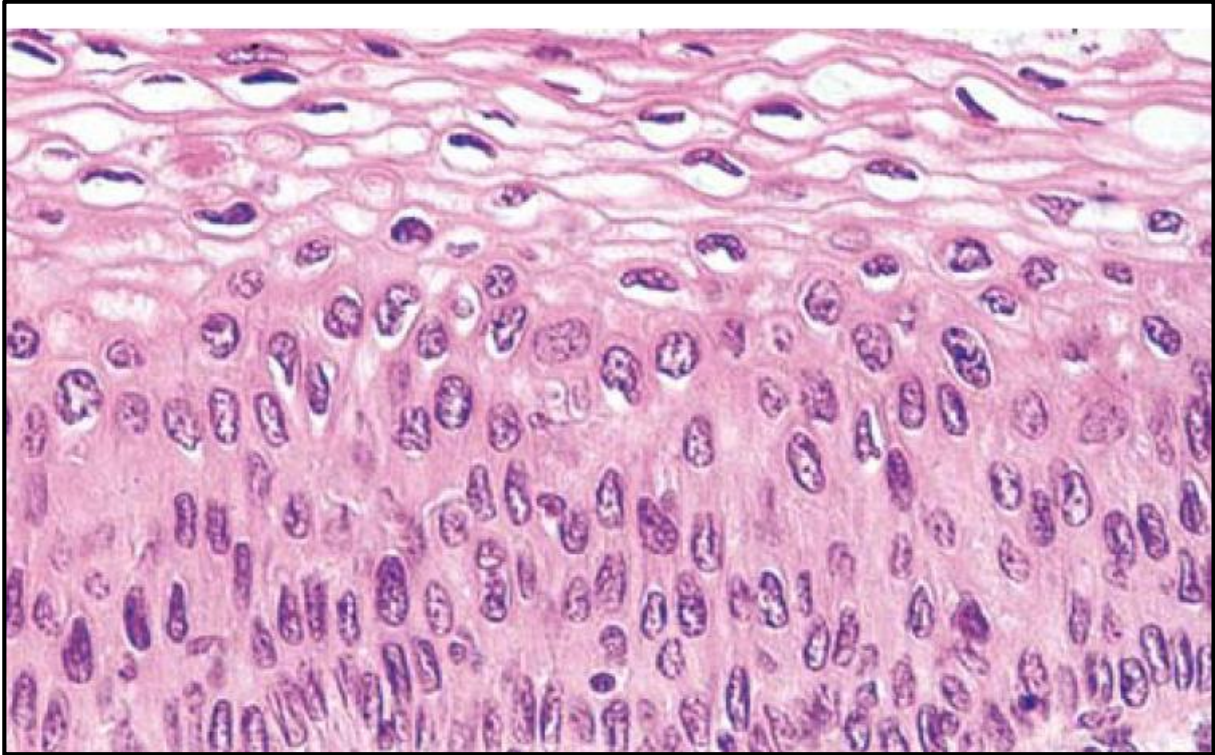


Figure 29 : CIN2 : Les couches basales anormales remontent jusqu'à la moitié de la hauteur de l'épithélium et les couches superficielles contiennent des koïlocytes. Hématoxyline et éosine x 200 (3)

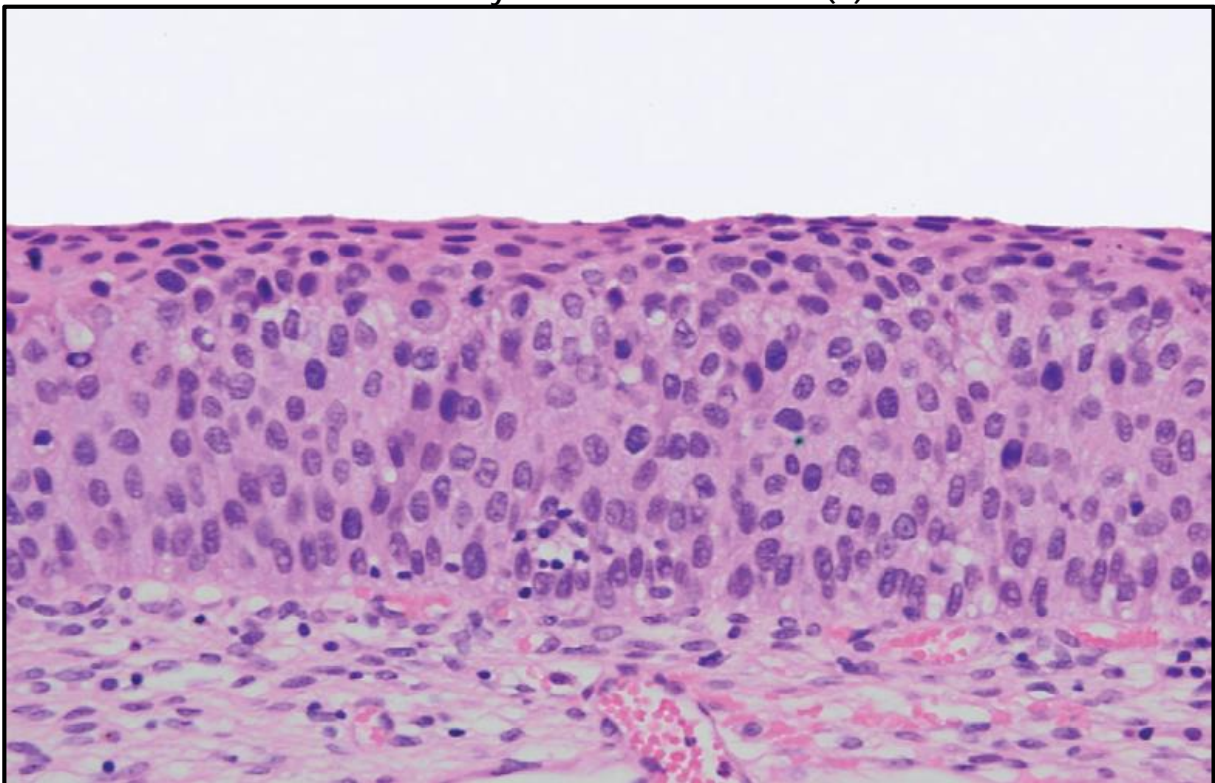


Figure 30: Néoplasies intra-épithéliales de grade 3. Hématoxyline et éosine x 400 (2)

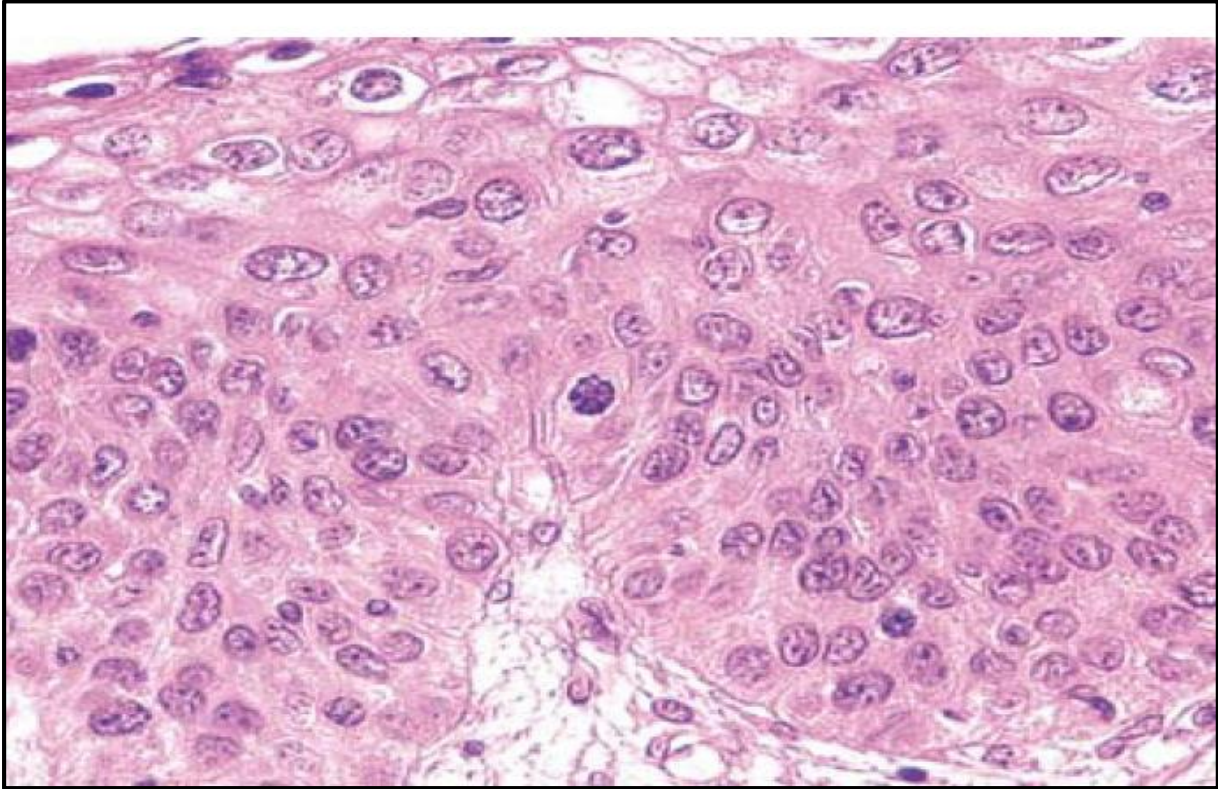


Figure 31 : CIN3 : Toute la hauteur de l'épithélium est désorganisée et comporte des atypies cellulaires. Hématoxyline éosine x 200 (3)

### 3-3 Atypies cellulaires de signification indéterminée:

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

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



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

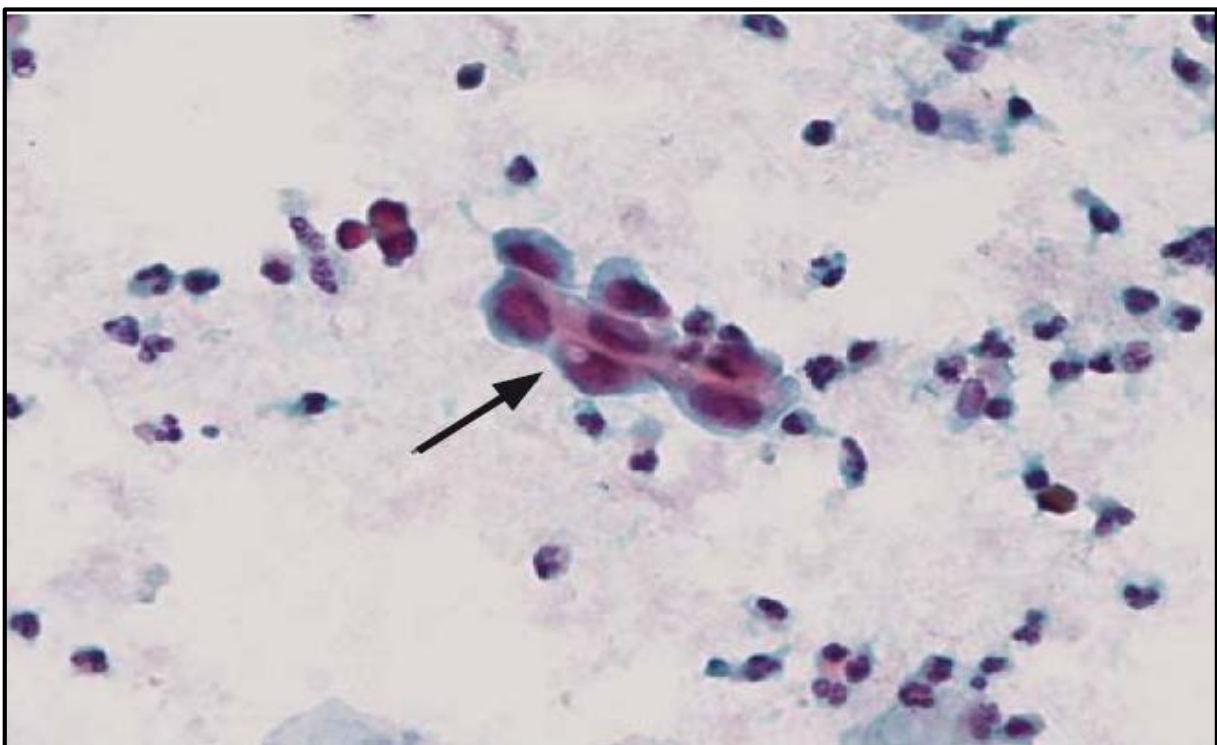


Figure 33 : Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne de haut grade. Les cellules basales ont un noyau hyperchromatique sans autre critère de malignité (Pap x 400) (3)

Deuxième partie :

## Etude pratique

# Matériels et Méthodes

## I. Matériels :

### 1- Type d'étude :

Notre étude est une analyse descriptive rétrospective ayant porté sur 24 cas de patientes présentant des lésions cervicales intra-épithéliales de haut grade prises en charge au sein du service de Gynécologie Obstétrique-I du CUH Hassan II de Fès, durant une période totale de 5 ans allant du 1er Janvier 2011 au 30 Septembre 2015.

### 2- Critères d'inclusion :

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

On a exclu les patientes ayant présenté un frottis cervico-vaginal évocateur d'une HSIL mais à la biopsie cervicale un aspect évocateur d'une micro-invasion ou d'une invasion.

## II. Méthodes :

### 1- Recueil des informations :

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

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

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

Les résultats de l'étude histologique de la biopsie cervicale et de la pièce opératoire sont exprimés selon la classification de l'OMS en termes de néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN) : CIN1, CIN2, CIN3, cancer micro-invasif et cancer invasif.

## 2- Analyse statistique :

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

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

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

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

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

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

# Résultats

## I. Caractères sociodémographiques :

### 1- Fréquence :

De l'année 2011 à 2015, 24 cas de néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade ont été pris en charge dans notre formation.

Le nombre de patientes recrutées variait d'une année à l'autre, avec un maximum en 2015 (7 cas).

Année	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de cas	3	5	6	3	7
Pourcentage %	12,5	20,8	25	12,5	29

Tableau 2 : Nombre de patientes par année de recrutement

### 2- Age des patientes :

La moyenne d'âge de nos patientes était de 46,08 ans (écart-type de 8,7), avec des extrêmes d'âge de 28 et 60 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était située entre 40 et 49 ans avec un total de 10 cas, soit 41,7 % des cas.

Tranche d'âge	≤ à 20 ans	20-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans	≥ à 60 ans
Nombre de patientes	0	1	4	10	8	1
Pourcentage %	0	4,2	16,7	41,7	33,3	4,2

Tableau 3 : Nombre de patientes par tranche d'âge

Les patientes âgées de 50 à 59 ans représentaient 33,3% des cas, soit 8 cas au total, alors que les patientes âgées de 30 à 39 ans ne représentaient que 16,7% des cas, soit 4 cas au total.

### 3- Lieu de résidence :

Le lieu de résidence est précisé pour toutes les patientes.

79,2 % de nos patientes habitaient en milieu urbain, soit 19 patientes au total.

Lieu de résidence	Milieu urbain	Milieu rural	total
Nombre de cas	19	5	24
Pourcentage %	79,2	20,2	100

Tableau 4 : Répartition des patientes selon le lieu de résidence

### 4- Profession et niveau socio-économique :

79,2% de nos patientes étaient issues d'un bas niveau socio-économique.

Niveau socio-économique	Bas	Moyen	Bon
Nombre de cas	19	4	1
Pourcentage %	79,2	16,7	4,2

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

La profession a été précisée pour toutes les patientes : 23 étaient des femmes au foyer.

Profession	Avec profession	Sans profession	total
Nombre de cas	1	23	24
Pourcentage %	4,2	95,8	100

Tableau 6 : Répartition des patientes selon la profession

## II. Les antécédents :

### 1- Gynéco-obstétricaux :

#### 1-1 Gestité :

Aucune patiente nulligeste n'a été identifiée dans notre série.

50% de nos patientes étaient des paucigestes.

Gestité	Nombre de cas	Pourcentage %
Primigestes	2	8,3
Paucigestes	12	50
Multigestes	10	41,7
Total	24	100

Tableau 7 : Répartition des patientes selon la gestité

#### 1-2 Parité :

Aucune patiente nullipare n'a été identifiée dans notre série.

62,5% de nos patientes étaient des paucipares.

Parité	Nombre de cas	Pourcentage %
Primipares	3	12,5
Paucipares	15	62,5
Multipares	6	25
Total	24	100

Tableau 8 : Répartition des patientes selon la parité

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

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

Par contre l'âge du mariage a été précisé pour une seule patiente et il était de 19 ans.

1-4 Partenaires sexuels :

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

1-5 Statut hormonal :

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

Statut hormonal	Ménopausée	Non ménopausée	Total
Nombre de cas	10	14	24
Pourcentage %	41,7	58,3	100

Tableau 9 : Répartition des patientes selon le statut hormonal

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

1-6 Moyen de contraception :

46% des patientes utilisaient un moyen contraceptif alors que 21% n'utilisaient pas.

Chez 33% des patientes l'utilisation ou non d'un moyen contraceptif n'a pas été précisée.

1-7 Antécédent d'infection génitale :

21% de nos patientes avaient rapporté la notion d'infection génitale, mais aucune d'elles n'avait rapporté la notion d'infections génitales à répétition.

1-8 Antécédent personnel de néoplasie intra-épithéliale :

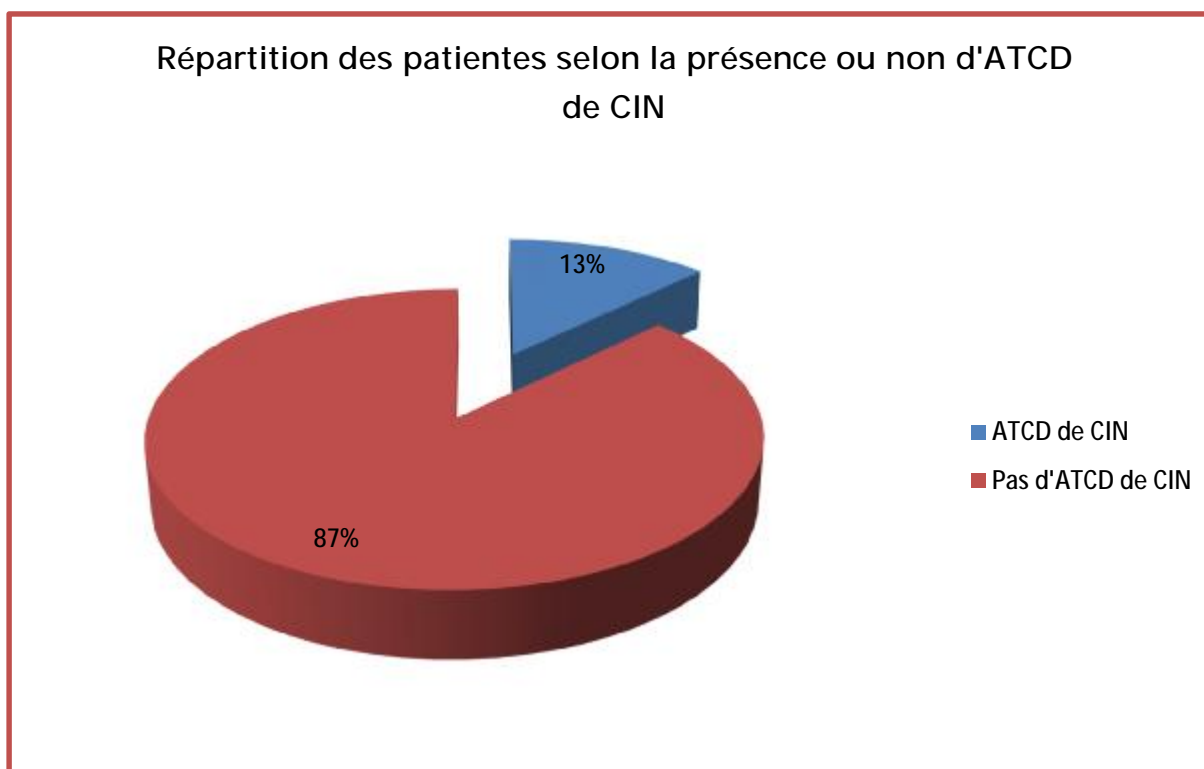


Figure 34 : Répartition des patientes selon la présence ou non d'un antécédent personnel de CIN

Pour les patientes ayant un antécédent de CIN, il s'agissait d'une néoplasie de bas grade (CIN1) dans tous les cas pour laquelle les patientes ont été suivies par cytologie et colposcopie tous les six mois.

## 2- Médicaux :

Dans notre série : on note l'absence d'antécédents médicaux dans 75 % des cas, soit dans 18 observations.

25 % des patientes, soit 6 cas avaient des antécédents médicaux type :

- Chimiothérapie : chez 3 patientes suivies pour CCI du sein
- Radiothérapie : chez une patiente suivie pour CCI du sein
- Hormonothérapie : chez deux patientes suivies pour CCI du sein
- HTA : chez une patiente
- Cardiopathie : chez une patiente
- Asthme : chez une patiente
- Rhumatisme inflammatoire chronique : chez une patiente.

## 3- Chirurgicaux :

Un antécédent chirurgical a été noté dans 41,7 % des cas, dans 25 % des cas il s'agissait d'une chirurgie gynécologique type :

- Annexectomie : chez une patiente,
- Patey : pour CCI chez deux patientes,
- Tumorectomie du sein : chez trois patientes.

## 4- Habitudes toxiques :

La notion de tabagisme a été précisée seulement pour trois patientes (12,5% de cas), dont une seule avait une notion de tabagisme passif.

### III. Circonstances de découverte :

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

- A l'occasion d'un dépistage systématique par FCV chez des patientes asymptomatiques, (5 cas)
- A l'occasion d'un suivi cytologique pour FCV anormal ou pour CIN, chez des patientes asymptomatiques, (3 cas)
- A l'occasion de signes cliniques d'appel (16 cas).

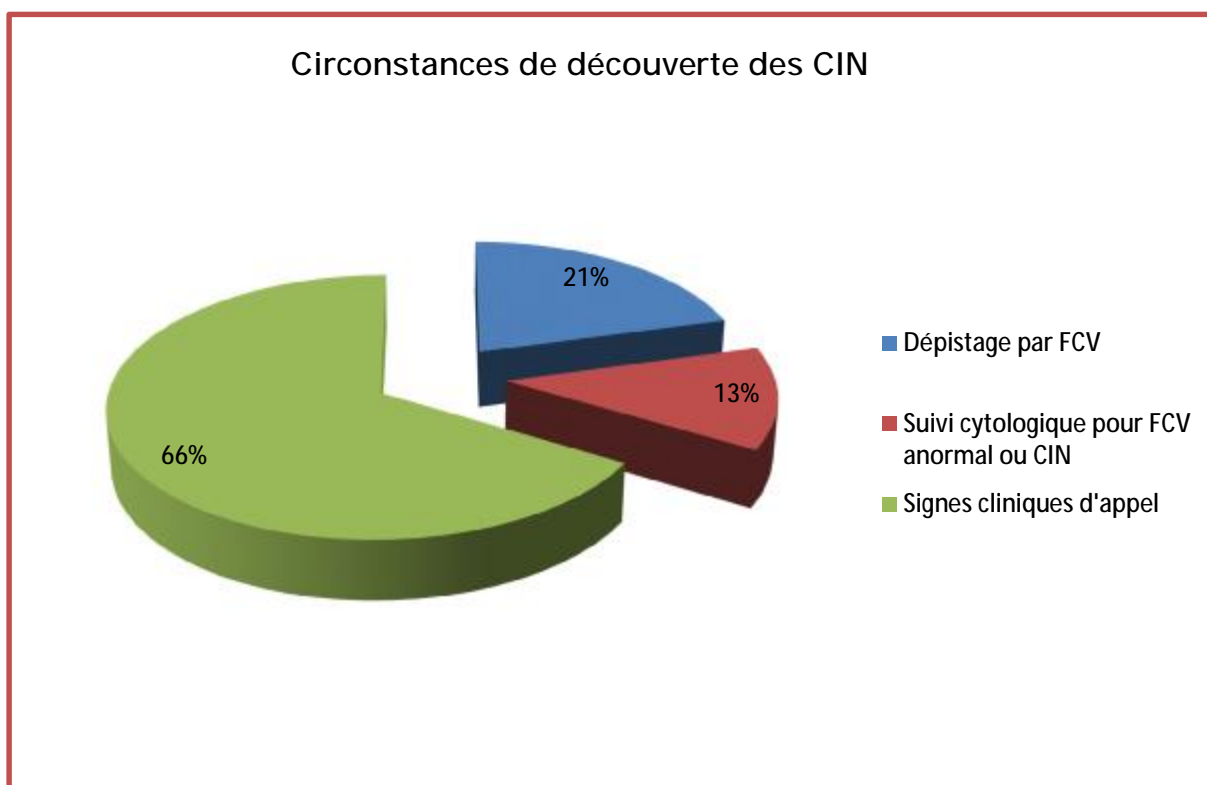


Figure 35 : Circonstances de découverte des CIN

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

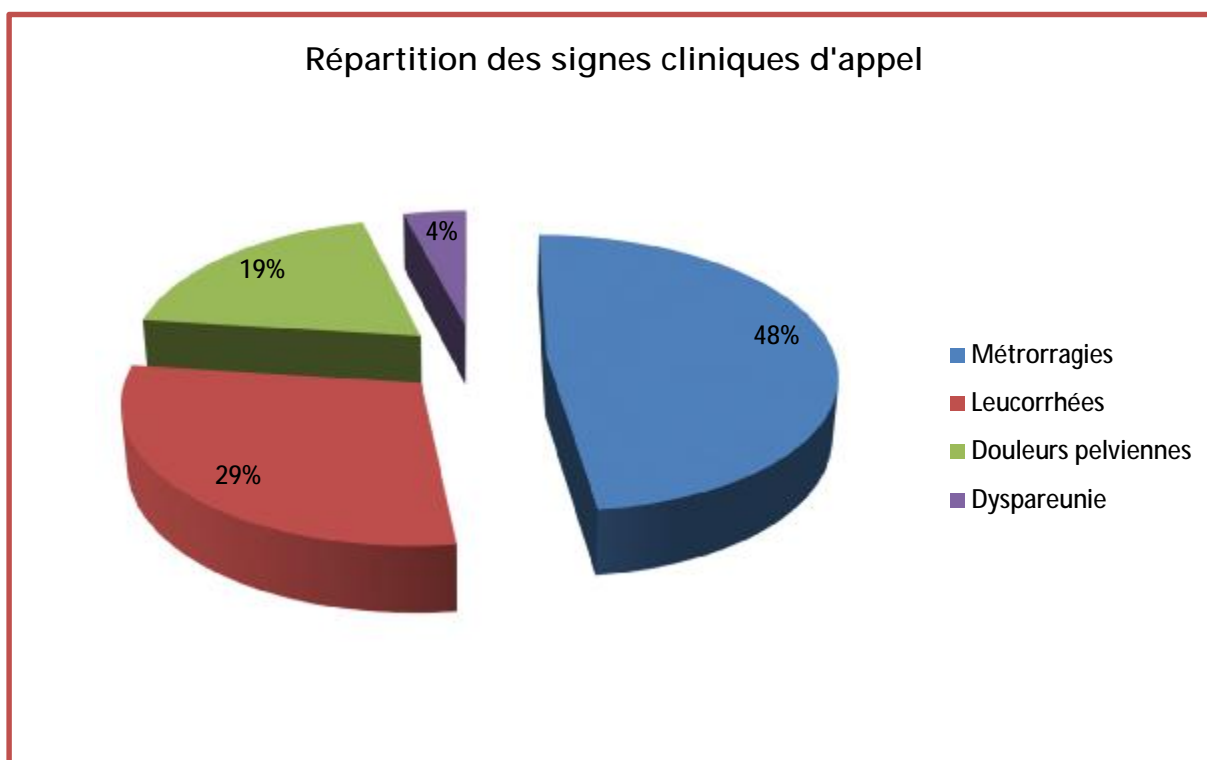


Figure 36 : Répartition des signes cliniques d'appel

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

##### 1- Le frottis cervico-vaginal :

Le FCV n'a pas été réalisé pour 5 patientes, soit dans 20,8% des cas :

- 2 patientes étaient adressées dans notre formation avec le résultat histologique de la biopsie cervicale,
- Pour les 3 autres, le motif de la non réalisation du FCV n'a pas été précisé sur le dossier médical.

Les FCV étaient réalisés soit en mode conventionnel (16% des cas), soit en milieu liquide (21% des cas), mais malheureusement la technique de réalisation n'a pas été précisée dans 63% des cas.

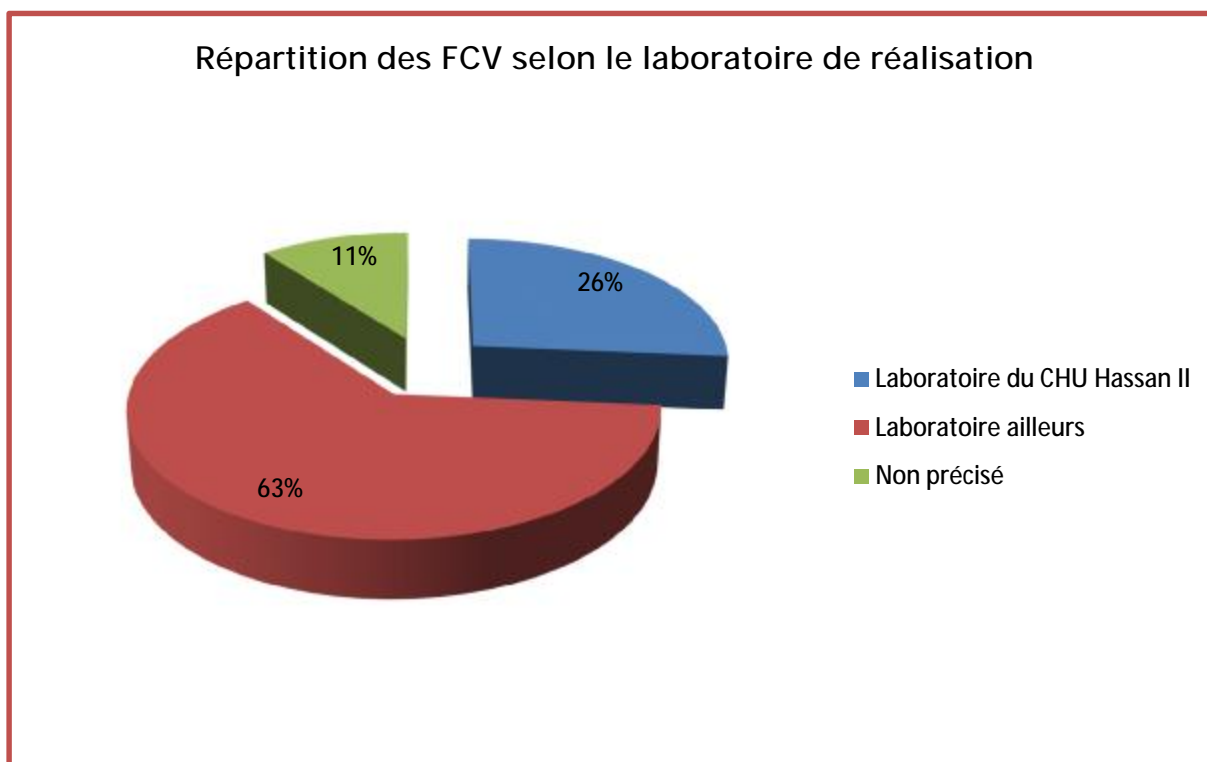


Figure 37 : Répartition des FCV selon le laboratoire de réalisation

Les résultats du FCV se répartissent en :

Résultat cytologique	Normal	Inflammatoire	ASC- US	ASC-H	LSIL	HSIL	Total
Nombre de cas	1	3	6	2	3	4	19
Pourcentage %	5,3	15,7	31,6	10,5	15,7	21	100

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

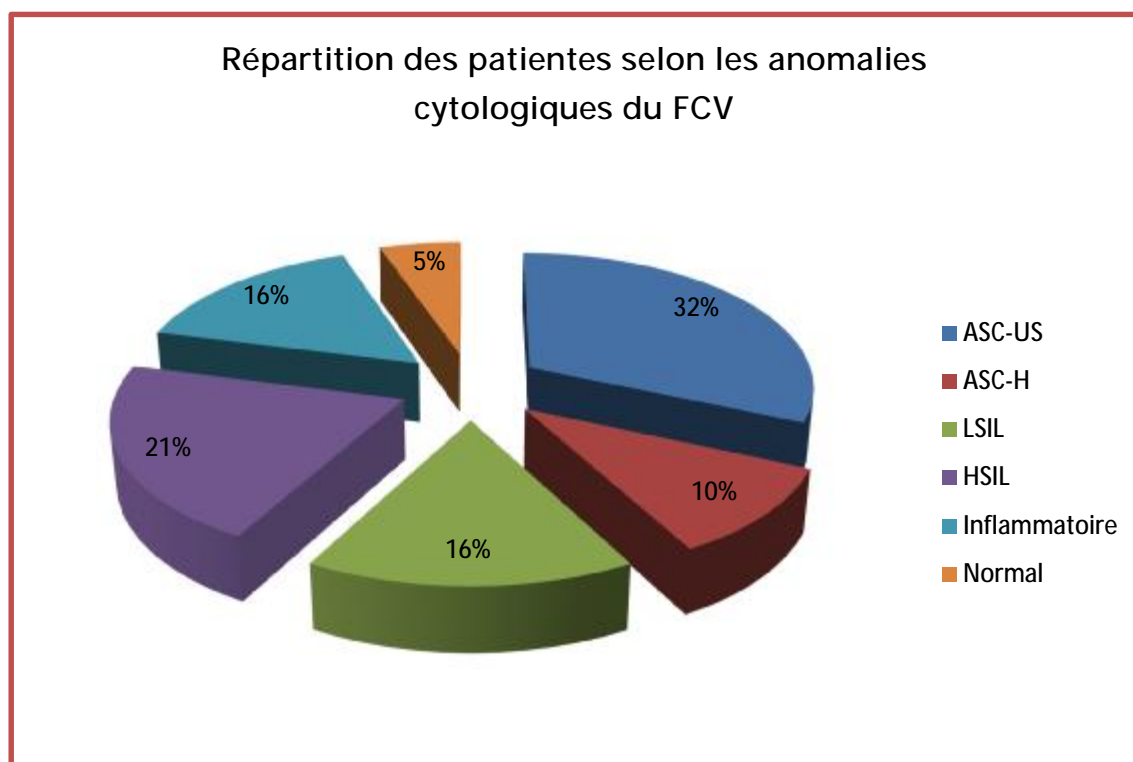


Figure 38 : Répartition des patientes selon les anomalies cytologiques du FCV

Les lésions type ASC-US représentaient 32% des cas, alors que les HSIL représentaient 21% des cas.

On avait noté un seul cas de FCV normal, il s'agissait d'un FCV réalisé en privé pour une patiente de 42 ans se présentant pour des métrorragies provoquées péri-ménopausiques dont l'échographie pelvienne était revenue normale.

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

- Des stigmates d'infection HPV : dans 3cas,
- Une dystrophie glandulaire : dans 1cas,
- Une atrophie : dans 1cas
- Un aspect de cervicite : dans 1cas.

## 2- Le typage HPV :

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

### 3- La colposcopie :

La colposcopie a été réalisée pour 22 patientes, soit 91,7% des cas, mais non réalisée pour 2 patientes uniquement, soit 8,3% des cas, qui étaient adressées dans notre formation avec le résultat histologique de la biopsie cervicale réalisée à titre externe sans colposcopie.

Le résultat de la colposcopie était anormal dans 19 cas, soit 79,2% des cas, les résultats des 3 cas restants n'étaient pas disponibles sur les dossiers.

Les résultats sont exprimés selon la terminologie de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale: transformation atypique de grade 1 (TAG1), ou transformation atypique de grade 2, (TAG2).

Cependant, certains dossiers ne comportaient que les lésions élémentaires et non le tableau colposcopique. C'est la relecture rétrospective de ces dossiers qui nous a permis d'établir le tableau colposcopique correspondant.

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

Résultat colposcopique	Nombre de cas	Pourcentage %
TAG1	12	54,5
TAG2	7	31,8
Non précisé	3	13,6
Total	22	100

Tableau 11 : Répartition des patientes selon le résultat colposcopique

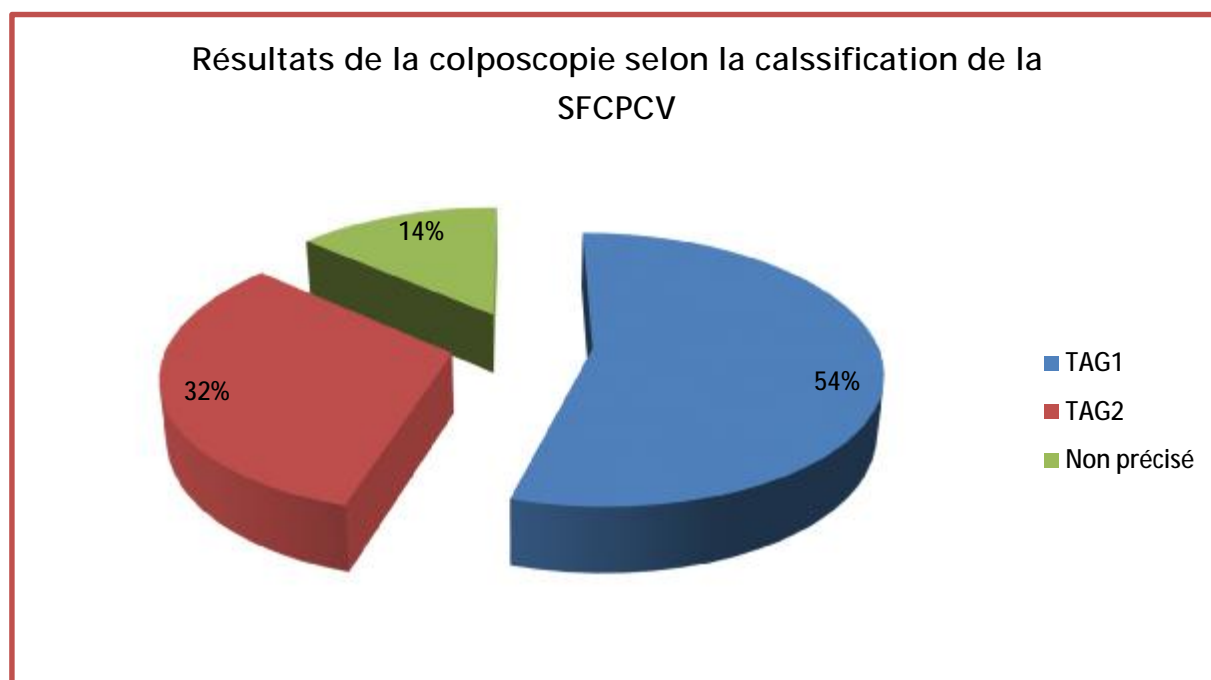


Figure 39 : Répartition des résultats colposcopiques selon la classification de la SFCPCV

#### 4- La biopsie cervicale dirigée :

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

Le nombre de quadrants intéressés variaient entre 1 et 4.

#### 5- La biopsie cervicale à l'aveugle :

Deux de nos patientes avaient bénéficié d'une biopsie cervicale à l'aveugle, soit 8,3% des cas, qui étaient réalisées à titre externe.

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

50% des pièces de biopsies ont été analysées au laboratoire d'anatomie-pathologique du CHU Hassan II de Fès, alors que les 50% restantes ont été analysées dans des laboratoires ailleurs.

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

Résultat histologique		Nombre de cas		Pourcentage %	
Lésions de bas grade	CIN1	1		4,2	
	CIN2	7	23	29,2	95,8
Lésions de haut grade	CIN3	16		66,7	
Total		24		100	

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

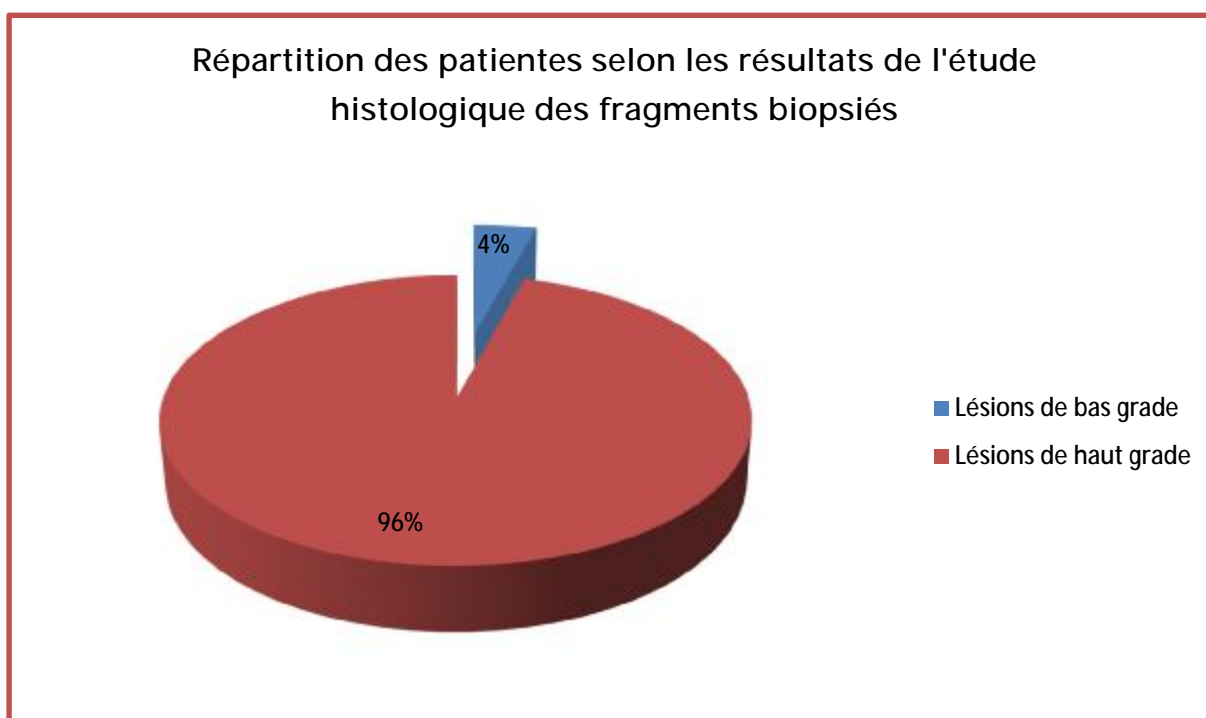


Figure 40 : Répartition des patientes selon les résultats de l'étude histologique des fragments biopsiés

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

- Stigmates d'infection HPV : chez 5 patientes,
- Cervicite chronique : chez 2 patientes.

## V. La conduite thérapeutique :

### 1- Lieu de prise en charge :

Toutes les patientes avaient bénéficié d'une hospitalisation ambulatoire.

Les durées du séjour après le geste thérapeutique variaient entre 1 et 2 jours, avec une moyenne de 1,2 jours (écart-type=0,14).

### 2- Modalités du traitement :

22 patientes avaient bénéficié d'une conisation au bistouri froid, soit 91,6% des cas, deux uniquement avaient bénéficié d'une résection à l'anse diathermique.

20 pièces opératoires ont été analysées au laboratoire d'anatomie-pathologique du CHU Hassan II de Fès, soit 83,3% des cas, alors que 4 pièces ont été analysées ailleurs, soit 16,7% des cas.

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

Résultat histologique de la pièce de résection		Nombre de cas		Pourcentage %	
Lésions de bas grade	CIN1	6		25	
	CIN2	5	13	20,8	54,1
Lésions de haut grade	CIN3	8		33,3	
Cancer	CMI	3	4	12,5	16,7
	CI	1		4,2	
Normal		1		4,2	
Total		24		100	

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

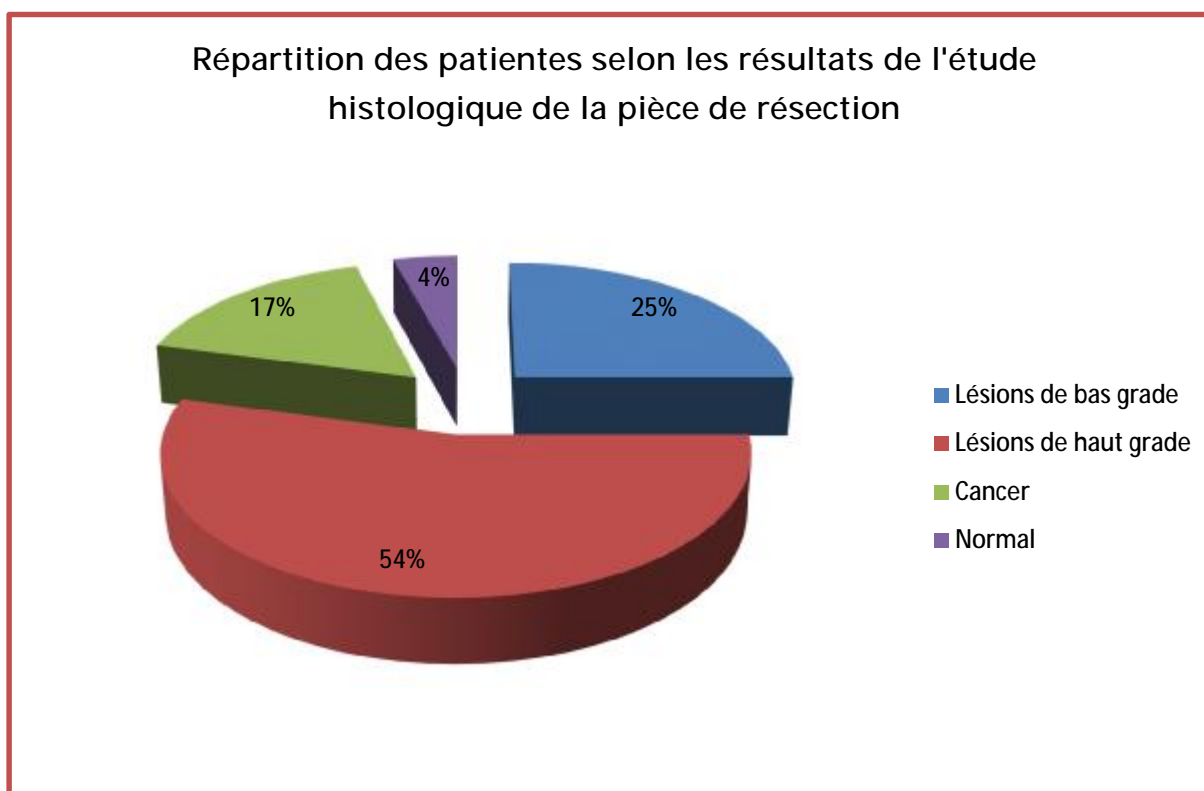


Figure 41 : Répartition des patientes selon les résultats de l'étude histologique de la pièce de résection

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

En comparant les résultats de la biopsie avec ceux de la pièce de conisation, on a remarqué qu'ils étaient concordants dans 58,3% des cas (14 cas), et ils sont discordants dans 41,6% des cas (10 cas).

En cas de discordance, la biopsie sous-estimait la lésion finale dans 16,7% des cas, soit dans 4 cas, et elle sur-estimait la lésion finale dans 25% des cas, soit dans 6 cas.

### 5- Les limites d'exérèse :

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

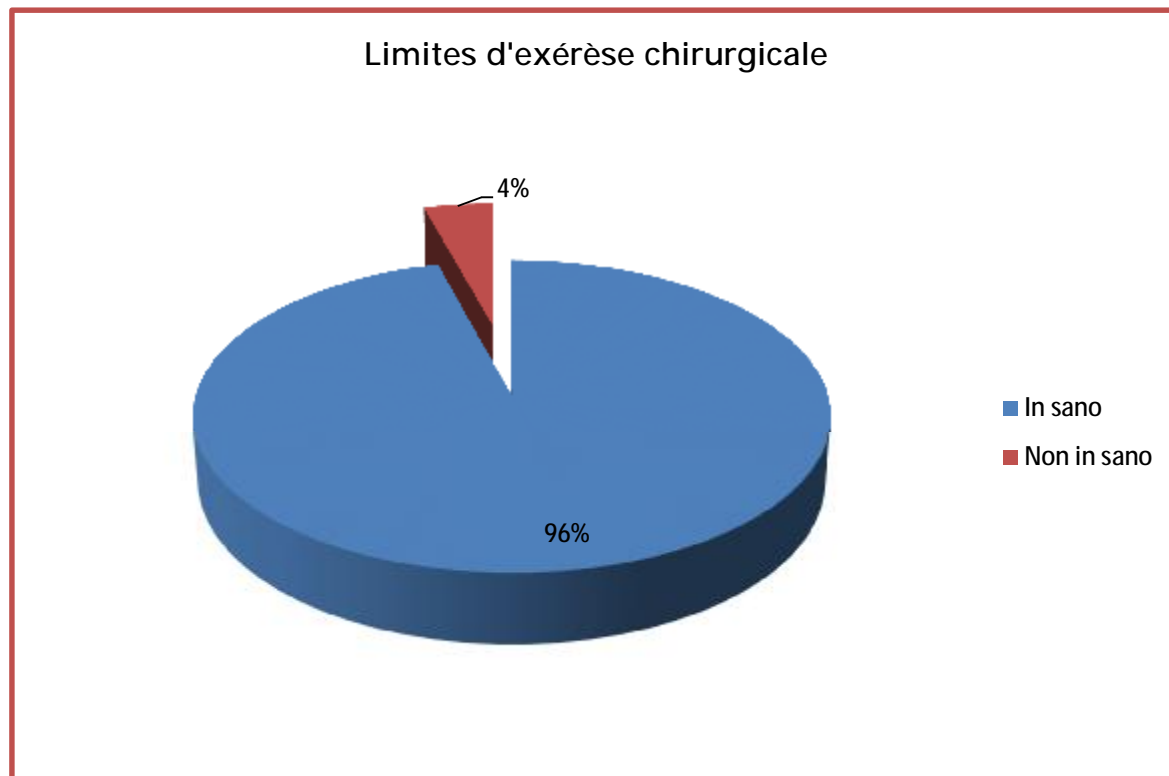


Figure 42 : Les limites d'exérèse chirurgicale

### 6- Relecture anatomopathologique :

20,8% des patientes avaient bénéficié d'une relecture histologique de la pièce de résection, soit 5 cas. Toutes les relectures ont été réalisées au laboratoire d'anatomie-pathologique du CHU Hassan II de Fès.

La relecture était indiquée pour préciser les limites de résection dans 8,3% des cas (2 cas), et du fait de la discordance entre le résultat de la biopsie et celui de la pièce de résection dans 12,5% des cas (3 cas).

Résultat histologique final de la pièce de résection		Nombre de cas		Pourcentage %	
Lésions de bas grade	CIN1	5		20,8	
	CIN2	5	14	20,8	58,3
Lésions de haut grade	CIN3	9		33,3	
Cancer	CMI	3	4	12,5	16,7
	CI	1		4,2	
Normal		1		4,1	
Total		24		100	

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

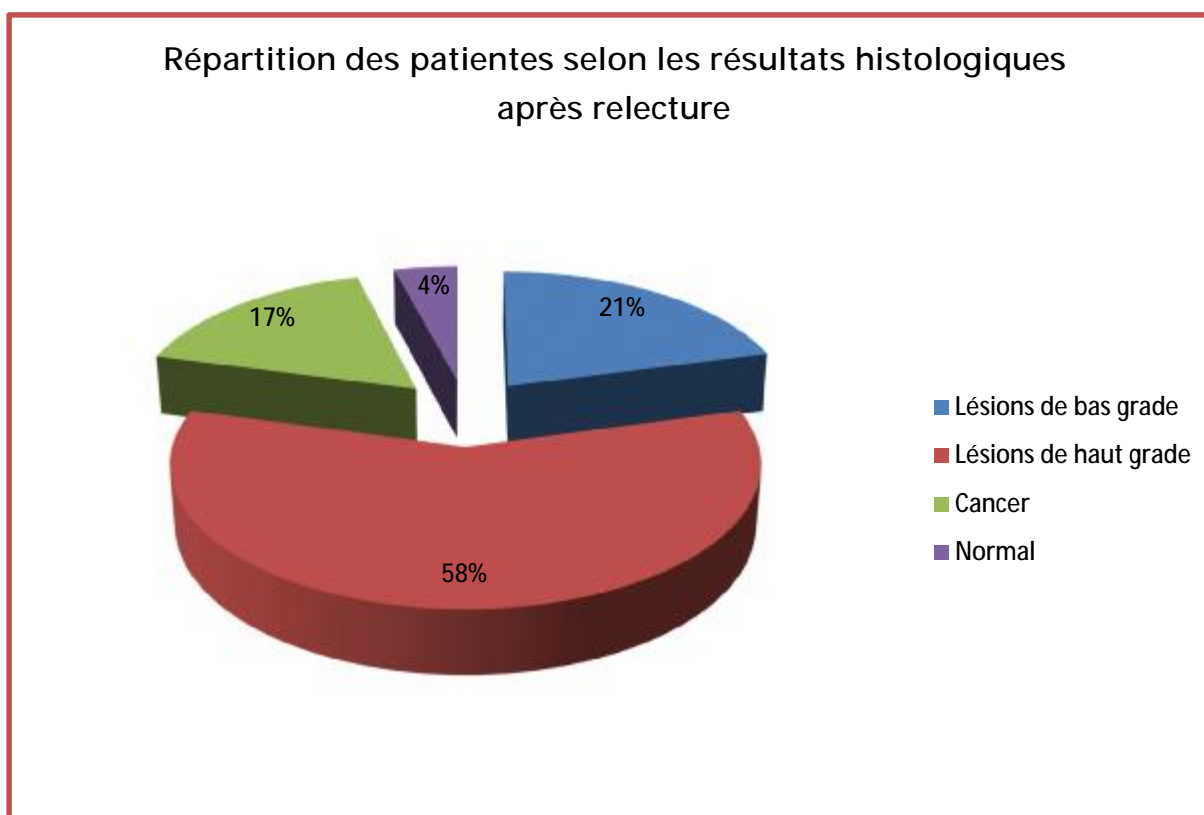


Figure 43 : Répartition des patientes selon les résultats histologiques après relecture

	Biopsie	Conisation
Lésions de bas grade (CIN1)	4,2%	20,8%
Lésions de haut grade (CIN2+3)	95,8%	58,3%
Cancer (micro-invasif et invasif)	0%	17%

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

Les lésions de bas grade (CIN1) avaient passé de 4,2% sur la pièce de biopsie cervicale à 20,8% sur la pièce de conisation.

Alors que les lésions de haut grade (CIN2+3) avaient passé de 95,8% sur la pièce de biopsie cervicale à uniquement 58,3% sur la pièce de conisation.

4 cas de cancer invasif et micro-invasif ont été diagnostiqués sur la pièce de conisation, soit 17% des cas. 1 cas était adressé directement en radiothérapie pour carcinome invasif, 2 cas avaient bénéficié d'une reprise chirurgicale pour carcinome micro-invasif, et le dernier cas de carcinome micro-invasif était caractérisé par deux foyers de micro-invasion mesurant 2mm et 1mm respectivement sans embolies vasculaires et avec des limites chirurgicales saines chez une patiente de 58 ans, ainsi la décision était d'opter pour une surveillance clinique et cyto-colposcopique.

### 7- Reprise chirurgicale :

Dans notre série, 5 patientes, soit 20,8% des cas avaient bénéficié d'une reprise chirurgicale :

Age des patientes et leur statut hormonal	Résultat du FCV et lieu de réalisation	Résultat colposcopique	Résultat de la biopsie et laboratoire d'étude	Résultat de la conisation et laboratoire d'étude	Résultat final (si relecture)	Type de la reprise	Résultat de la 2 <sup>ème</sup> intervention
60 ans Ménopausée	Non fait	TAG2	CIN1 et suspicion de CIN3 Laboratoire privé	Conisation négative Laboratoire du CHU	Endocervicite subaiguë	Hystérectomie par voie basse	Polype endométrial
45 ans Non ménopausée	HSIL Laboratoire non précisé	TAG1	CIN2 Laboratoire du CHU	Carcinome micro-invasif Laboratoire du CHU		Hystérectomie par voie basse	CIN2

45 ans Non ménopausée	ASC-US Laboratoire privé	TAG2	CIN3 Laboratoire du CHU	CIN1 Laboratoire privé	CIN3+ limites imprécises	Hystérectomie par voie basse	CIN2
45 ans Non ménopausée	ASC-US Laboratoire privé	TAG1	CIN3 Laboratoire privé	Carcinome in situ+ utérus myomateux Laboratoire du CHU		Hystérectomie inter- annexielle	Léiomyome+ Cystadénome séreux
52 ans Ménopausée	ASC-H Laboratoire privé	Non disponible	Carcinome in situ Laboratoire privé	Carcinome micro- invasif +limites non in sano Laboratoire du CHU		Wertheim et adressée en radiothérapie	Carcinome épidermoïde bien différencié infiltrant

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

## VI. Les complications :

### 1- Immédiates :

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

### 2- Tardives :

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

Aucune patiente n'a consulté par la suite pour un suivi de grossesse ou un problème de fertilité.

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

### 1- Modalités du suivi :

Dans notre série, deux patientes ont été exclues du suivi puisqu'elles étaient adressées en radiothérapie pour cancer invasif sur pièce opératoire définitive.

Le rythme du suivi était fixé à 3 mois puis tous les 6 mois après décision du staff spécialisé.

### 2- Moyens du suivi :

Les patientes ont été surveillées par le couple FCV+colposcopie à 3 mois de l'intervention, puis par FCV tous les 6 mois et colposcopie si indication.

### 3- Adhérence au suivi :

Dans notre série, 5 patientes n'ont pas encore effectué de contrôle, alors que 2 sont exclues du suivi puisqu'elles étaient adressées en radiothérapie.

---

Pour le reste des patientes, elles se répartissent en :

- Bonne adhérence au suivi : respect strict du rythme de surveillance dicté par la décision du staff : 9 patientes.
- Adhérence partielle au suivi : un seul contrôle effectué puis perdues de vue : 5 patientes.
- Perdues de vue : aucun contrôle n'est effectué : 3 patientes.

L'adhérence partielle au suivi pourrait être attribuée au résultat rassurant du premier frottis de contrôle : pour les patientes ayant adhérer à un seul contrôle puis perdues de vue, les résultats de leurs premiers FCV de contrôle étaient normaux dans 2 cas, inflammatoires dans 2 cas, et en faveur d'une LSIL dans 1 cas.

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

### 1- Correspondance colpo-cytologique :

Sur 19 patientes ayant bénéficié à la fois d'un FCV et d'une colposcopie, 2 comptes rendus colposcopiques n'étaient pas disponibles sur les dossiers, ainsi on s'est intéressé à révéler la correspondance colposcopique des FCV dont le résultat colposcopique était disponible.

Tableaux colposcopiques	Diagnostic cytologique présumé						Total des cas
	Inflammatoire	LSIL	HSIL	ASC-US	ASC-H	Normal	
TAG1	3	3	3	2	0	1	12
TAG2	0	0	1	3	1	0	5
Total des cas	3	3	4	5	1	1	17

Tableau 17 : Correspondance cytologique des différents tableaux colposcopiques

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

Les frottis en faveur de HSIL avaient correspondu à un tableau colposcopique classé TAG1 dans 75% des cas et à un tableau colposcopique classé TAG2 dans 25% des cas uniquement.

60% des frottis ASC-US avaient correspondu à un tableau colposcopique classé TAG2, alors que 40% avaient correspondu à un tableau colposcopique classé TAG1.

Tous les TAG2 correspondaient soit à un frottis HSIL, ASC-US ou ASC-H.

## 2- Correspondance colpo-histologique sur la biopsie cervicale :

Tableaux colposcopiques	Résultat histologique de la biopsie cervicale					Total des cas
	Normal	Lésions de bas grade	Lésions de haut grade		Cancer	
			CIN1	CIN2		
TAG1	0	0	<u>5</u>	<u>7</u>	0	12
TAG2	0	1	1	<u>5</u>	0	7
Total des cas	0	1	6	12	0	19

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

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

Par contre, sur les 7 tableaux colposcopiques classés TAG2 :

- 6 avaient correspondu à une lésion de haut grade sur le résultat histologique final, soit 85,7% des cas,
- 1 seulement avaient correspondu à une lésion de bas grade, soit 14,3% des cas.

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

Tableaux colposcopiques	Résultat histologique final de la pièce de conisation					Total des cas
	Normal	Lésions de bas grade	Lésions de haut grade		Cancer	
			CIN1	CIN2		
TAG1	0	1	<u>5</u>	<u>5</u>	1	12
TAG2	1	2	0	<u>3</u>	1	7
Total des cas	1	3	5	8	2	19

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

Sur 12 tableaux colposcopiques classés TAG1 :

- 10 avaient correspondu à une lésion de haut grade sur le résultat histologique final, soit 83,3% des cas,
- 1 avait correspondu à un cancer, soit 8,3% des cas, (HSIL sur le FCV),
- et seulement 1 avait correspondu à une lésion de bas grade, soit 8,3% des cas, (FCV inflammatoire).

Par contre, sur les 7 tableaux colposcopiques classés TAG2 :

- 3 seulement avaient correspondu à une lésion de haut grade sur le résultat histologique final, soit 42,8% des cas,
- 2 avaient correspondu à une lésion de bas grade, soit 28,6% des cas,
- 1 avait correspondu à un cancer, soit 14,3% des cas,
- Et 1 avait correspondu à un col normal, soit 14,3% des cas également, (FCV non réalisé).

4- Correspondance cyto- histologique sur la biopsie cervicale:

Résultat histologique de la biopsie cervicale		Diagnostic cytologique présumé						Total des cas
		Inflammatoire	LSIL	HSIL	ASC-US	ASC-H	Normal	
Lésions de bas grade	CIN1	1 (100%)	0	0	0	0	0	1
Lésions de haut grade	CIN2	2 (11,3%)	3 (17%)	4 (22%)	6 (33%)	2 (11%)	1 (5,5%)	18
	CIN3							
Total des cas		3	3	4	6	2	1	19

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

Sur la biopsie cervicale, les frottis inflammatoires avaient correspondu à une lésion de haut grade dans 66,6% des cas (2 cas) et à une lésion de bas grade dans 33,3% des cas (1 cas).

Tout le reste des FCV, à savoir le frottis normal et ceux en faveur de : HSIL, LSIL, ASC-US et ASC-H avaient correspondu sur la biopsie cervicale à une lésion de haut grade.

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

Résultat histologique de la pièce de conisation		Diagnostic cytologique présumé					Total des cas	
		Inflammatoire	LSIL	HSIL	ASC-US	ASC-H		Normal
Lésions de bas grade	CIN1	1 (33,3%)	0	0	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0	3 (100%)
Lésions de haut grade	CIN2	2 (15,4%)	3 (23,1%)	3 (23,1%)	4 (30,8%)	0	1 (7,7%)	13 (100%)
	CIN3							
Cancer		0	0	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0	3 (100%)
Total des cas		3	3	4	6	2	1	19

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

✓ Les lésions de haut grade retenues sur la pièce de conisation correspondaient

à :

- un FCV inflammatoire dans 15,4% des cas
- un FCV LSIL dans 23,1% des cas
- un FCV HSIL dans 23,1% des cas
- un FCV ASC-US dans 30,8% des cas
- un FCV ASC-H dans 7,7% des cas

✓ Les lésions de bas grade correspondaient à :

- un FCV inflammatoire dans 33,3% des cas
- un FCV ASC-US dans 33,3% des cas
- un FCV ASC-H dans 33,3% des cas

- ✓ Les cas de cancer correspondaient à :
- un FCV HSIL dans 33,3% des cas
  - un FCV ASC-US dans 33,3% des cas
  - un FCV ASC-H dans 33,3% des cas.

## IX. Corrélations:

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

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

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

A l'issue de l'analyse uni variée, aucune relation statistiquement significative n'a été retrouvée entre les paramètres comparés puisque le coefficient de corrélation s'était avéré très supérieur à la valeur seuil dans tous les cas ( $p > 0,05$ ).

Résultat cytologique	Nombre de cas valides	Tableaux colposcopiques		P	Nombre de cas valides	Résultat histologique final de la pièce de conisation			P
		TAG1	TAG2			Lésions de bas grade	Lésions de haut grade	Cancer	
		17	12	5	0,179	19	3	13	3
LSIL	3	3 (100%)	0 (0%)		3	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	
HSIL	4	3 (75%)	1 (25%)		4	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)	
ASC-US	5	2 (40%)	3 (60%)		6	1 (16,7%)	4 (66,7%)	1(16,7%)	
ASC-H	1	0 (0%)	1 (100%)		2	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	
Inflammatoire	3	3 (100%)	0 (0%)		3	1 (33,3%)	2(66,6%)	0 (0%)	
Normal	1	1 (100%)	0 (0%)		1	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	

Tableau 22 : Corrélations cyto-colposcopique et cyto-histologique sur la pièce de conisation (NB : Nombre des cas valides = Nombre des patientes ayant un FCV dont le résultat colposcopique est disponible)

Tableaux colposcopiques	Nombre de cas total	Résultat histologique de la biopsie cervicale dirigée				P	Résultat histologique final de la pièce de conisation				P	
		Normal	Lésions de bas grade	Lésions de haut grade			Normal	Lésions de bas grade	Lésions de haut grade			Cancer
			CIN1	CIN2	CIN3			CIN1	CIN2	CIN3		
TAG1	12	0 (0%)	0 (0%)	12 (100%)		0,592	0 (0%)	1 (8,3%)	10 (83,3%)		1 (8,3%)	0,271
TAG2	7	0 (0%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)			1 (14,3%)	2 (28,6%)	3 (42,8%)		1 (14,3%)	

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

# Discussion

## I. Etude épidémiologique :

### 1- Fréquence des lésions cervicales intra-épithéliales :

Les néoplasies cervicales intra-épithéliales sont des lésions asymptomatiques. Leur incidence et leur prévalence sont difficiles à préciser du fait de la reproductibilité imparfaite des critères de définition et des variations inter-observateurs caractérisant les modalités de leur diagnostic (43,44).

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

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

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

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

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

compte de paramètres en général méconnus ou non superposables à savoir : le taux de couverture de la population à risque, les modalités de recrutement des patientes (dépistage occasionnel ou organisé) (54).

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

Selon les données du registre des cancers de la région de Rabat pour les années 2006-2008, l'incidence du cancer du col utérin standardisée sur la population marocaine est de 11,3 pour 100.000 (56), mais l'incidence des néoplasies cervicales intra-épithéliales n'a pas été étudiée.

Une étude rétrospective a été menée par N. El Gnaoui et son équipe, portant sur les résultats des frottis cervico-vaginaux (FCV) effectués au laboratoire d'anatomie pathologique de l'institut Pasteur (Maroc), afin d'évaluer le taux d'incidence du cancer du col utérin et de montrer l'intérêt du FCV dans le dépistage des lésions cervicales. Sur 32 979 FCV réalisés, 3% avaient montré des anomalies des cellules épithéliales dont 0,9 % étaient des lésions atypiques de significations indéterminées (ASCUS), 1,1 % lésions intra-épithéliales de bas grade, 0,6 % lésions intra-épithéliales de haut grade et 0,4 % carcinome épidermoïdes (57).

Notre étude montre que seulement 24 cas de néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade ont été pris en charge dans notre formation sur une période de 5 ans (entre 2011 et 2015).

Ceci ne reflète pas la réalité puisqu'il s'agissait dans la majorité des cas de patientes qui avaient consulté devant des signes cliniques d'appel, plus rarement d'un dépistage individuel chez des patientes asymptomatiques. Ainsi l'incidence réelle des lésions précancéreuses ne pourrait être connue en l'absence de dépistage organisé.

## 2- Age au moment du diagnostic :

L'âge jeune, autour de la trentaine, a été le facteur prédisposant de CIN le plus rapporté dans la littérature (58). L'âge moyen de survenue des lésions s'élève avec leur sévérité. On observe un pic de survenue des CIN3 entre 25 et 30 ans (59). La moyenne d'âge des patientes présentant un cancer invasif est de 51 ans, il survient en moyenne huit ans plus tard que le carcinome micro-invasif (59).

Chez les femmes de la tranche d'âge entre 13 et 22 ans, les anomalies cytologiques de bas grade régressent fréquemment et ne progressent que rarement, et les anomalies cytologiques de haut grade ne correspondent que dans 50 % des cas à une néoplasie de haut grade dont majoritairement une CIN2 (60).

Cette constatation est expliquée par le fait que l'incidence des infections HPV diminue avec l'âge des femmes alors que, parallèlement, les infections HPV prévalentes persisteront davantage (61). Par conséquent, la proportion d'infections HPV plus anciennes augmente avec l'âge des femmes et, compte tenu de la corrélation entre la durée de l'infection HPV et le risque de carcinogenèse, le risque de néoplasie de haut grade augmente également avec l'âge des patientes (2).

Selon les données du registre des cancers invasifs et in situ du col de l'utérus en Angleterre (60) : chez les femmes âgées de 20 à 24 ans, on constate une augmentation constante et significative du taux des CIN3, passant de 12,3% sur les enregistrements de 1989 à 19,3% sur ceux de 2004 (62), cela correspond à une incidence d'environ 3000 à 4000 cas de CIN3 chaque année.

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

ans était la plus touchée par les lésions cervicales intra-épithéliales (de bas grade et de haut grade), alors qu'aucun cas n'a été retrouvé aux âges extrêmes (moins de 20 ans et plus de 60 ans) (63).

Dans notre série la moyenne d'âge est de 46,08 ans, avec des extrêmes de 28 et 60 ans, et la tranche d'âge la plus touchée est celle entre 40 et 49 ans.

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

### 3- Facteurs de risque :

#### 3-1 Les facteurs infectieux :

##### 3-1-1 Le Papillomavirus humain HPV :

###### a) Incidence de l'infection virale :

L'incidence cumulée de l'infection à HPV après le début de l'activité sexuelle est particulièrement élevée (2). Tous types d'HPV confondus, le risque cumulé d'infection diminue avec l'âge des femmes : il a été estimé entre 40 à 80% dans les 2 à 5 ans après le début de l'activité sexuelle chez les femmes de moins de 20 ans, pour atteindre 12,4% après l'âge de 45 ans (2).

Dans la population finlandaise, le risque pour une femme de contracter l'infection à HPV au cours de sa vie sexuelle est de 79% (64).

###### b) Prévalence de l'infection virale :

Quel que soit le type d'HPV, la prévalence de l'infection dépend à la fois du taux de contamination et de la persistance (2). L'infection par l'HPV16 présente le

plus fort taux de persistance liée à son élimination à la fois plus faible et plus tardive (65).

Les prévalences varient selon les continents avec un taux maximal en Afrique. Elles varient également avec l'âge : les jeunes femmes débutant leur activité sexuelle présentent, dans les 3 à 4 premières années, les taux les plus élevés (40 à 70%), diminuant ensuite jusqu'à 7 à 10% après l'âge de 50 ans (2).

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

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

L'équipe de El GNAOUI à l'Institut Pasteur du Maroc a réalisé une étude cas-témoins portant sur 52 cas de cancer du col traités au centre d'Oncologie de Casablanca et 52 témoins (femmes se présentant pour un FCV de dépistage systématique): la recherche de l'ADN viral par technique d'hybridation in situ, a montré que 76% des patientes sont HPV positives, comparées à 15% des sujets témoins. Le typage HPV a montré que 63% des patientes avec cancer du col sont HPV 16/18 positives, 16% sont HPV 33/31 et 21% HPV indéterminés (66).

Dans notre série uniquement une patiente avait bénéficié d'un typage HPV dans le cadre du diagnostic et qui était revenu négatif, alors que son FCV était en faveur d'une LSIL et la biopsie cervicale dirigée en faveur d'une lésion de haut grade (CIN2).

Par contre, l'infection à HPV dont le témoin est la présence de koilocytes était présente chez 13 patientes soit dans 54 % des cas.

### 3-2 Le comportement sexuel :

Les facteurs déterminants de l'infection par l'HPV à la fois chez l'homme et chez la femme, sont directement liés au comportement sexuel (67). L'importance de la vie sexuelle dans l'épidémiologie du cancer du col est connue depuis Rigoni Stern en 1842 (68), puis elle a été mise en évidence pour les néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) (69,70).

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

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

### L'âge précoce des premiers rapports sexuels :

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

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

Ceci le rend très vulnérable aux traumatismes subis lors des coïts et pendant l'accouchement. Ces traumatismes facilitent les transformations malignes des

cellules du col utérin qui se caractérisent par un renouvellement cellulaire très rapide (71,72).

Une étude rétrospective au CHU Ibn Sina de Rabat (11), menée par S. Kessabi et portant sur 53 cas de patientes présentant des lésions cervicales intra-épithéliales de haut grade et de bas grade recrutées sur une période de dix ans, a montré que 11% de ces patientes avaient un âge du mariage avant 16 ans, 6% entre 17 et 20 ans, 9% entre 21 et 28 ans, mais malheureusement l'âge du mariage n'était pas précisé dans 74% des cas.

#### La multiplicité des partenaires :

Toutes les études de cohorte ont montré que le nombre de partenaires sexuels est le facteur principal de l'infection HPV, qu'il s'agisse du nombre de partenaires au cours de la vie ou du nombre de partenaires récents (2). Certaines études montrent que l'incidence des infections augmente également avec le nombre de partenaires du partenaire (61).

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

#### La multiparité :

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

Une étude menée par B.R. Soudre à Burkina-Faso, et portant sur 1130 FCV afin de déterminer les facteurs de risque des lésions cervicales intra-épithéliales les plus

couramment rencontrés, a révélé que 86% des patientes ayant une CIN, ont accouché au moins 3 fois (75).

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

L'étude rétrospective menée par S. Kessabi au CHU Ibn Sina de Rabat (11) a montré que 37% des patientes étaient des grandes multigestes, 18,8% étaient des multigestes alors que 15% seulement étaient des paucigestes. 45,4% des patientes étaient des grandes multipares, 28,5% étaient des multipares alors que 20,7% seulement étaient des paucipares.

Concernant les facteurs de risque liés aux comportements sexuels, les données de notre série se rapprochent des résultats suscités: 50% de nos patientes étaient des paucigestes (entre 2 et 4), 62,5% étaient des paucipares (entre 2 et 4), alors que les patientes primigestes et primipares ne représentaient que 8,3% et 12,5% respectivement. Malheureusement les autres paramètres n'ont pas été précisés pour toutes les patientes.

### 3-3 La contraception orale :

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

Une enquête épidémiologique menée sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) attribue à la prise d'une contraception orale pendant plus de 8 ans

un risque de cancer cervical multiplié par 2,2 (77). Pour les lésions intra-épithéliales, l'effet apparaît moins important (77), voire nul (78) ou protecteur (79).

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

Une étude réalisée par l'IARC et reposant sur le suivi de près de 1900 femmes en Thaïlande, Philippines, Maroc, Brésil, Pérou, Paraguay, Columbia et en Espagne a montré que les femmes HPV positives pourraient avoir un risque 3 fois plus élevé de développer le cancer si elles ont utilisé la pilule pendant 5 ans ou plus et 4 fois plus après 10 ans d'utilisation. L'emploi à long terme de la pilule n'augmente pas le risque de cancer cervical chez les femmes qui n'ont pas contracté l'HPV (80,71).

Pour Gerbaulet, aucune étude n'a pu démontrer une augmentation du risque par utilisation de contraception orale. Par contre une accélération de passage de dysplasie vers le cancer micro-invasif et un risque plus élevé de progression ont été signalés (81). Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par le fait que les utilisatrices d'oestroprogestatifs sont d'avantage suivies sur le plan gynécologique que les autres et subissent par conséquent d'avantage de frottis. Ainsi un facteur de risque est contrebalancé par un facteur protecteur (82).

Dans notre série 46% des patientes utilisaient une contraception orale, 21% n'utilisaient pas et chez 33% l'utilisation ou non de moyen contraceptif n'a pas été précisée. Ceci ne permet pas de tirer une conclusion.

### 3-4 Le tabagisme:

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

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

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

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

En collaboration avec une dizaine de gynécologues à Bruxelles, L.Thirry a réalisé en Septembre 2000 une enquête sur l'influence du tabagisme chez 1035 femmes dont le comportement à l'égard de la cigarette avait été stable durant les 10 dernières années précédentes : L'analyse de ces résultats montre que chez les femmes porteuses de HPV16 ,18 ou 33, la prévalence des lésions de bas grade est semblable chez les fumeuses et les non fumeuses, tandis que les lésions de haut grade sont trois fois plus fréquentes chez les fumeuses (71,84).

Pour les cas sans HPV16 ,18 ou 33 décelés, le tabagisme augmente de deux fois la prévalence de lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade, et près de cinq fois celle des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade. Lors du suivi de 264 femmes, deux à six mois plus tard, les lésions avaient régressé du

stade de bas grade vers la normale, malgré la présence de HPV16 ,18 ou 33, chez 11% des non fumeuses, mais chez aucune des 52 femmes qui fumaient depuis 10 ans (84). Ainsi, le tabac semble empêcher la guérison spontanée des lésions précancéreuses et permet l'évolution vers le cancer établi (71, 84).

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

### 3-5 Le niveau socio-économique :

Une étude évaluant les aspects cytologiques et épidémiologiques de 946 femmes camerounaises présentant des néoplasies cervicales intra-épithéliales, menée par B.Nkegoum, et basée sur le registre des FCV réalisés au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital central de Yaoundé, a montré que 64% des lésions précancéreuses sont observées chez des femmes de bas niveau socio-économique alors que 9% seulement sont notées chez des femmes de niveau socio-économique élevé (87).

Une autre étude réalisée au Congo sur une population de 5700 femmes montre que le niveau socio-économique défavorable caractérise plus de 70% des congolaises présentant des lésions précancéreuses. Son association à un niveau éducationnel bas, à une précocité des premiers rapports sexuels, à une mauvaise hygiène génitale, et à une multiparité a été notée (54).

Dans notre série, de même 79,2% de nos patientes étaient de bas niveau socio-économique, 16,7% de moyen niveau socio-économique alors que 4,2% seulement de bon niveau socio-économique.

### 3-6 Autres facteurs de risque :

#### 3-6-1 Le statut immunitaire :

##### HIV et néoplasies cervicales intra-épithéliales :

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

#### 3-6-2 Les facteurs diédétiques :

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

#### 3-6-3 Les facteurs génétiques :

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

## II. Dépistage des lésions cervicales intra-épithéliales :

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

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

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

De même, le dépistage du cancer du col en France n'est pas organisé sur le plan national, mais il existe des dépistages organisés dans cinq départements : le Bas-Rhin, le Doubs, l'Isère, le Haut-Rhin et la Martinique (95), dans le reste, il est laissé à l'initiative individuelle de chaque femme. Ainsi, une part importante de la population est largement voire trop dépistée (environ 1/3) voire pire, sur-traitée, un second tiers n'est pas dépisté régulièrement et un dernier tiers de la population n'est jamais dépisté (94).

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

## 1- Le frottis-cervico-vaginal :

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

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

### 1-1 Conditions optimales du prélèvement du FCV :

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

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

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

### Qualité du frottis :

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

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

- La pauci-cellularité, surtout pour le frottis conventionnel,

- La présence d'hématies ou de cellules inflammatoires,
- Un défaut de fixation.

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

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

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

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

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

### 1-2-1 Technique du frottis conventionnel:

Le prélèvement doit concerner la totalité de l'orifice cervical externe et l'endocol. Il est recommandé d'utiliser une spatule d'Ayre associée à une brosse, ou un Cervex Brush® ou une spatule d'Ayre modifiée qui permettent de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol (Figure 44).

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

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

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

## 1-3 Le frottis en milieu liquide :

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

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

Le matériel prélevé est ensuite immédiatement rincé dans le flacon qui contient un fixateur permettant le transport au laboratoire. Une brosse sécable peut

être utilisée et laissée dans le flacon. Le clinicien n'a plus à prendre en charge l'étalement qui se fait au laboratoire (99) (Figure 44).

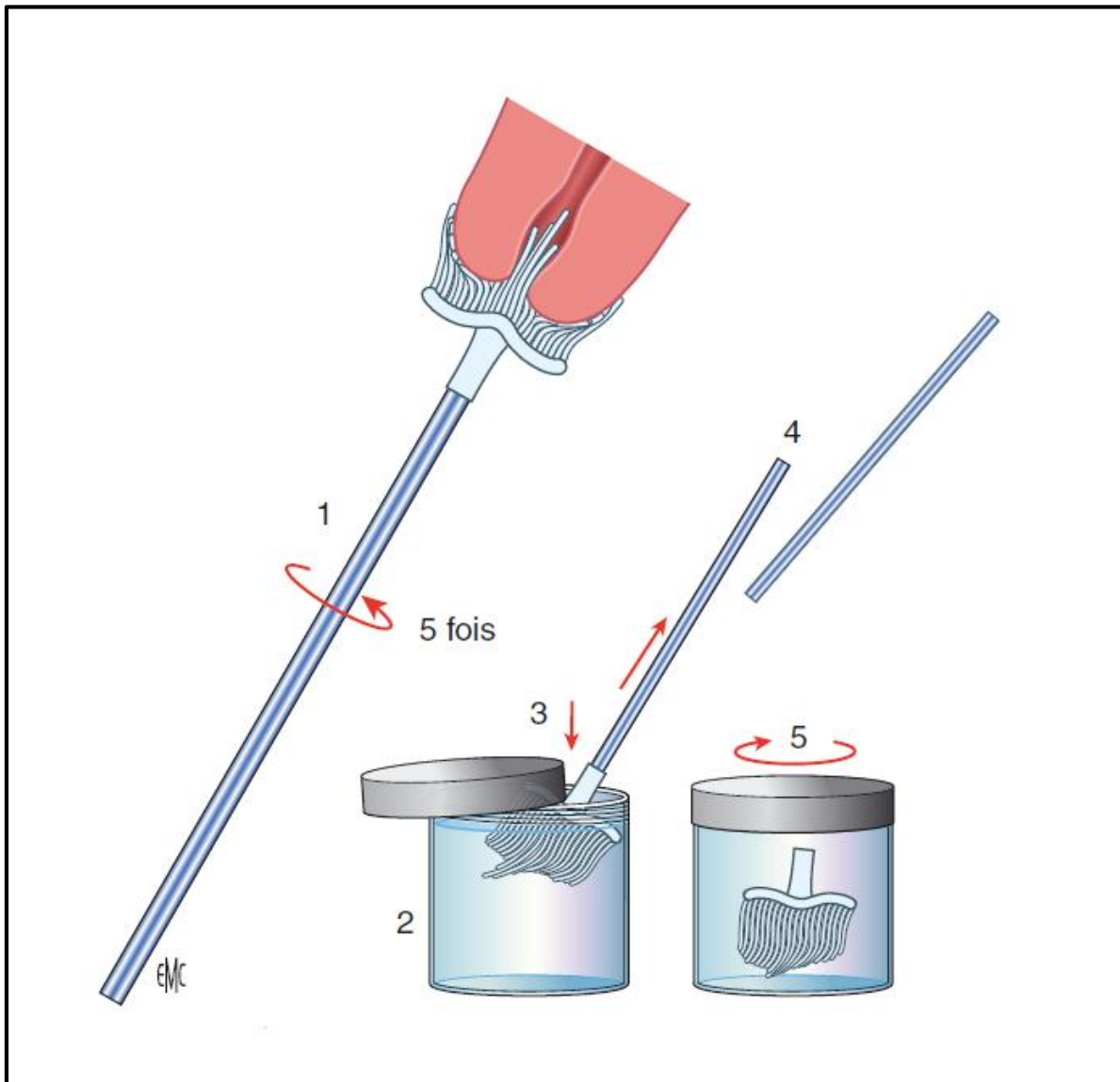


Figure 44 : Méthode du prélèvement cervical pour cytologie en milieu liquide (Préparation SurePath®) (101)

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

L'étalement en couche mince qui résulte de ces techniques élimine une grande partie des cellules inflammatoires, de la nécrose et des hématies, aboutissant à « un nettoyage » de l'étalement. Il permet d'éviter la plupart des artefacts de superposition du frottis conventionnel, mais la dispersion du matériel cellulaire supprime aussi des repères visuels habituels (99).

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

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

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

#### 1-4 Interprétation du FCV : SYSTEME BETHESDA 2001

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

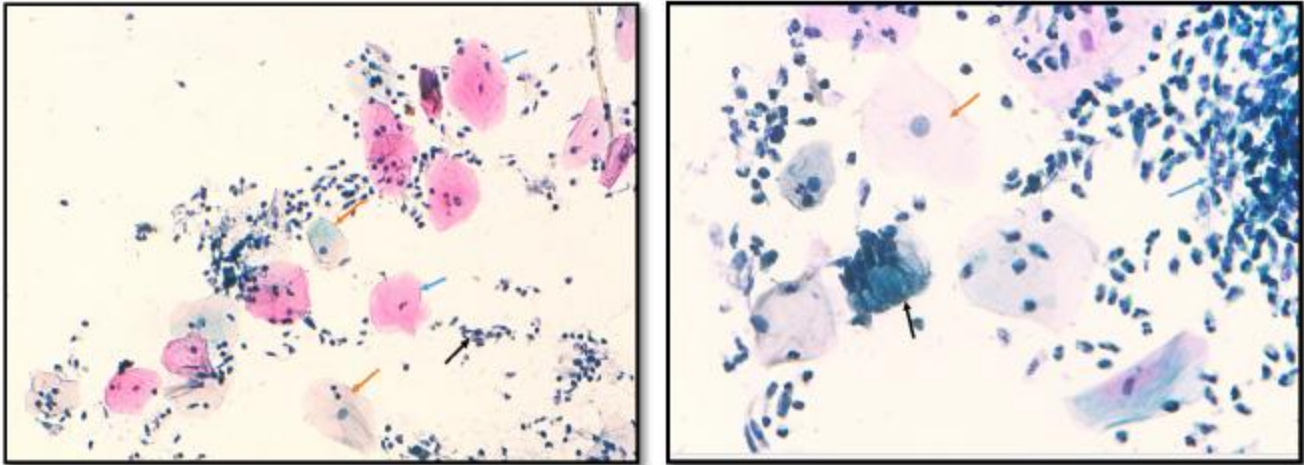


Figure 45 : FCV inflammatoire (103)

- A droite : Papanicolaou x40: cellules intermédiaires (flèche orange), amas de cellules endocervicales (flèche noire), cellules inflammatoires (flèche bleue)
- A gauche : Papanicolaou x20: cellules superficielles (flèche bleue), cellules intermédiaires (flèche orange)

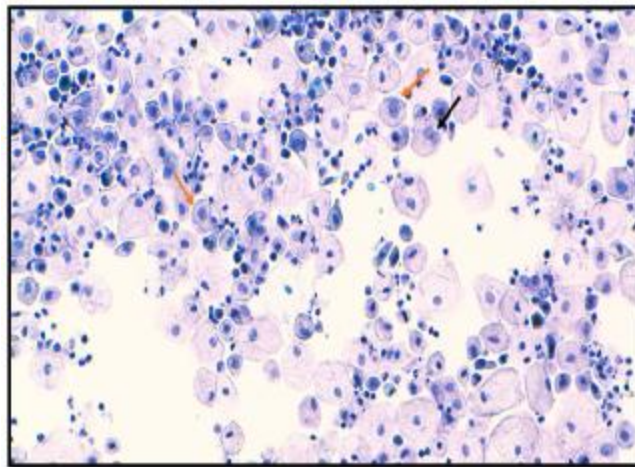


Figure 46 : FCV sub-atrophique (103)

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

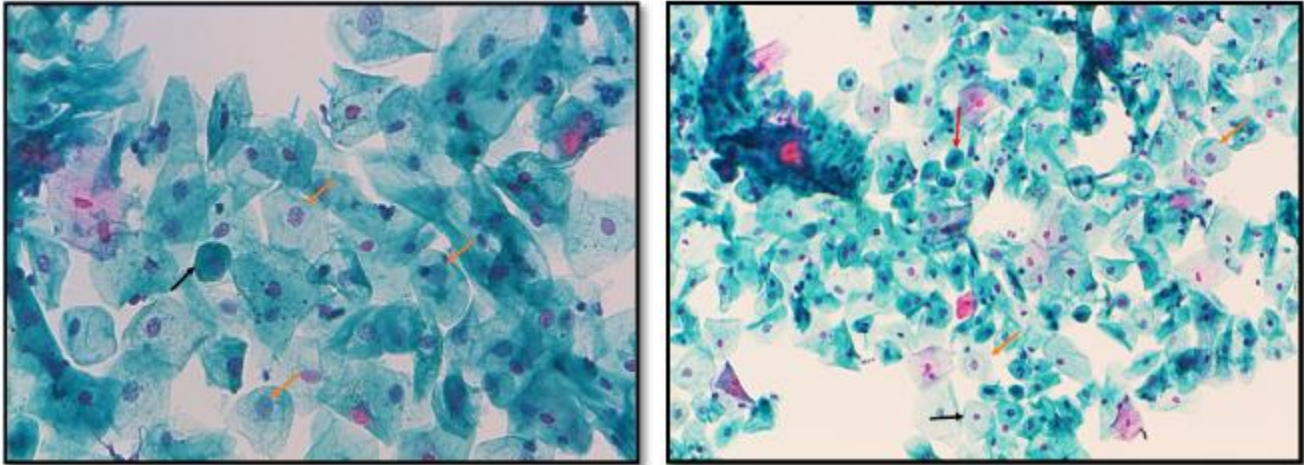


Figure 47 : FCV ASC-US (103)

- A droite : Papanicolaou x20: atypies de signification indéterminée (ASCUS) è cellules intermédiaires aux noyaux incisurés, légèrement augmentés de taille, aux contours réguliers, à chromatine homogène (flèche orange), cellule intermédiaire normale (flèche noire), cellules parabasale normale (flèche rouge)
- A gauche : Papanicolaou x40: atypies de signification indéterminée (ASCUS) è cellules intermédiaires aux noyaux incisurés, légèrement augmentés de taille, aux contours réguliers, à chromatine homogène (flèche orange), cellule parabasale normale (flèche noire)

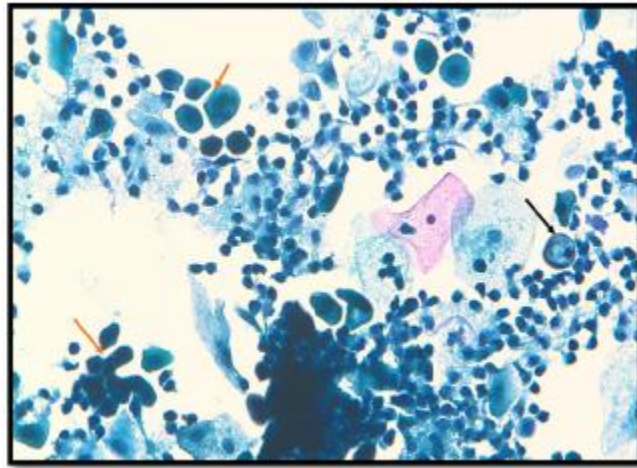


Figure 48 : Suspicion d'ASC-H (103)

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

#### 1-5 Modalités du dépistage primaire par FCV :

Les recommandations françaises confirmées très récemment par la Haute Autorité de santé (HAS) préconisent un dépistage par frottis cervical chez toutes les femmes ayant eu des rapports sexuels, à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans (104). Deux frottis sont réalisés à un an d'intervalle puis ils sont répétés tous les trois ans s'ils sont normaux (60).

L'utilisation du frottis cervical comme examen de dépistage avant l'âge de 25 ans reste controversée. A ce jour, aucune étude randomisée ne valide la pratique d'un dépistage plus précoce. L'impression de bénéfice individuel prévaut souvent malgré l'absence de preuves d'efficacité ou de rapport bénéfice-risque favorable (60).

Pour les femmes âgées de plus de 65 ans, Raphaël Meyer et al ont mené une étude rétrospective multicentrique à partir des données de trois laboratoires de

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

#### 1-6 Données de la littérature :

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

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

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

Dans notre étude, nos pourcentages sont établis sur une série de haut grade et pas tous les frottis de dépistage, de ce fait nous n'avons aucune idée sur le pourcentage exacte des différentes lésions.

## 2- Le typage viral: Test HPV :

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

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

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

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

Ceci rejoint le résultat d'un suivi longitudinal de cohortes (112), qui a montré que le taux de lésions précancéreuses à six ans reste proche de zéro (0,25 pour 10000) dans les groupes HPV négatifs au départ alors qu'il est quatre fois plus élevé dans les groupes frottis négatif au départ (96).

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

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

En pratique clinique : Le géotypage permet d'identifier les femmes les plus à risque :

- Une cytologie négative avec HPV16/18+ correspond à un risque de lésion CIN3 sous-jacente d'environ 10%, c'est une indication à la colposcopie immédiate (113).
- L'incidence cumulée à dix ans à développer une CIN3+ pour les femmes HPV 16 et 18 positives est respectivement de 17 et 14% comparée à 3% pour celles porteuses d'un autre type de papillomavirus dit à risque (114).
- L'utilisation combinée de la cytologie et du test HPV permet d'améliorer la sensibilité du dépistage, et d'identifier parmi les femmes dont le résultat du frottis est à la limite de la significativité, celles qu'il faut orienter en colposcopie (96).
- En France, le test HPV n'est aujourd'hui indiqué par la HAS et pris en charge par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) que dans une seule indication : la prise en charge d'un FCV de type ASC-US, cette recommandation est justifiée, d'une part, en raison du faible risque de lésion de haut grade en

cas de FCV ASC-US (moins de 20%) et par conséquent du risque de réaliser une colposcopie inutile, voire un traitement injustifié, mais aussi en raison de l'excellente valeur prédictive négative du test HPV dans cette indication (115).

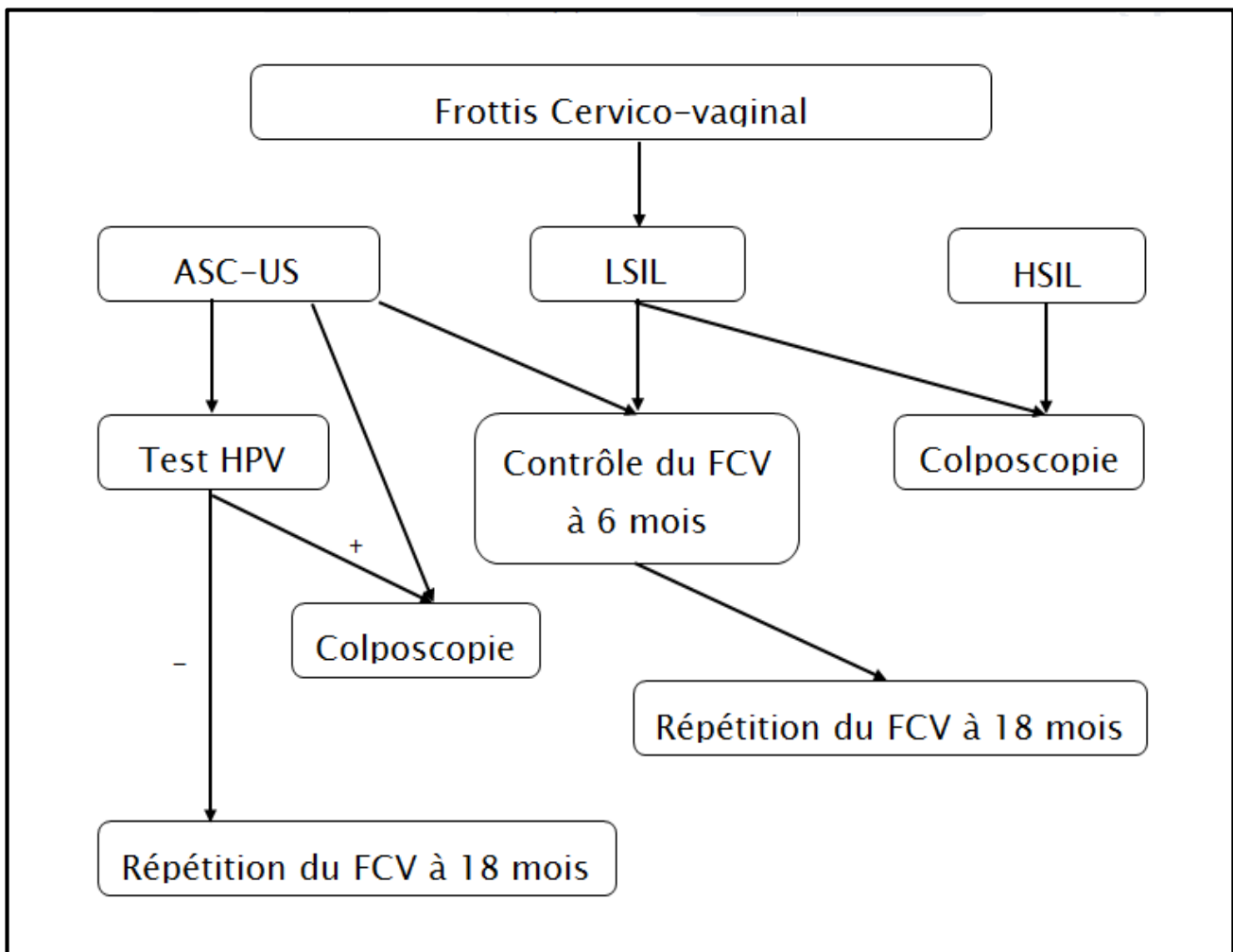


Figure 49 : Algorithme décisionnel simplifié dans le cadre des recommandations de dépistage des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus en France (115)

### 3- Marqueurs biologiques :

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

#### 3-1 La protéine p16 :

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

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

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

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

### 3-2 Le Ki 67 :

Le marquage nucléaire de Ki-67 ou Mib1 permet d'établir un index de prolifération. Il est augmenté dans les lésions intra-épithéliales de haut grade (119).

Cependant, l'index de prolifération seul ne permet pas toujours de différencier une lésion intra-épithéliale des modifications réactionnelles ou de régénération (2).

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

### 3-3 ProEx C:

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

## III. Diagnostic des lésions cervicales intra-épithéliales :

### 1- Circonstances de découverte :

Les lésions précancéreuses sont asymptomatiques et inapparentes à l'examen au spéculum, elles sont découvertes le plus souvent par le frottis cervico-vaginal de dépistage ou peuvent être associées à d'autres signes cliniques eux même révélateurs de lésions prédisposantes à type de métrorragies, leucorrhées, douleurs

pelviennes ou cervicites à répétition. Dans notre série, les signes révélateurs ont été notés dans 66% des cas.

## 2- La colposcopie : la clé de voute du diagnostic

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

### 2-1 Historique :

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

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

C'est Schiller qui a utilisé le premier en 1928 le test au lugol.

L'intérêt de l'acide acétique a été démontré plus tard, en 1938, encore par Hinselman.

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

### 2-2 Bases théoriques de l'image colposcopique :

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

- du tissu conjonctif: de sa structure, de sa vascularisation, d'une éventuelle inflammation,
  - de l'épithélium : de son épaisseur, de ses modifications éventuelles avec les réactifs habituellement utilisés.
- ainsi le col normal est uniformément rose,
  - lorsque l'épithélium de recouvrement est absent, ou très mince, le col apparaît rouge car le stroma sous-jacent est mieux visible. Il est également rouge quand le stroma est congestif,
  - au contraire quand l'épithélium de recouvrement est très épais, le col est plus ou moins blanc,
  - l'aspect des vaisseaux est un critère important et nous décrivons les différents aspects.

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

- Lorsque l'épithélium malpighien est normal, il comporte de grandes cellules à cytoplasme inerte et un petit noyau non actif : on n'a pas de réaction acidophile, le col reste rose.
- 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 intra-épithéliale cervicale (CIN), les cellules sont petites, très actives avec des noyaux plus volumineux, l'épithélium est riche en

protéines et la réaction acidophile est opaque et mate. L'importance de la réaction acidophile est corrélée au degré de CIN, plus importante et persistant plus longtemps dans les lésions de haut grade, mais elle peut être minorée par un amincissement de l'épithélium lié à une abrasion.

- Les lésions virales à papillomavirus humains (HPV) comportent des cellules à noyau volumineux, souvent multiples, ce qui entraîne une réaction acidophile d'un blanc brillant, neigeux, survenant plus tardivement. Le blanchiment de l'épithélium est extrêmement variable, il dépend en outre de la production de kératine en surface.

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

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

### 2-3 Matériel de colposcopie et instruments nécessaires :

#### 2-3-1 Matériel de colposcopie:

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

Le système optique est caractérisé :

- 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 :

- modèles à grossissement unique : en général de 8 à 15, le plus souvent 10 ou 12,
- modèles à grossissements multiples pouvant varier de 5 à 50. Le grossissement 5 n'est guère utile ; au-dessus de 25, quelle que soit la source de lumière, l'éclairage n'est pas suffisant pour en tirer réellement partie,

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

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

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

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



Figure 50 : Colposcope couplé à un système vidéo (Service de GO I CHU Hassan II de Fès)

### 2-3-2 Instruments nécessaires:

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

- Des spéculums : pour une exposition parfaite du col utérin.
- Des pinces à pansement.
- Des spéculums endo-cervicaux de Koogan ou de Burke sont parfois nécessaires pour la visualisation de la jonction ;
- Des aspiglares et des Coton-Tige® 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.
- Des pinces à biopsie pour faire des biopsies après localisation colposcopique des lésions.

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

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

#### 2-4 Conduite de l'examen colposcopique:

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

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

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

##### 2-4-2 Déroulement de l'examen :

La colposcopie comporte trois temps successifs :

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

a) Examen sans préparation :

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

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

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

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

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

Elle est située de façon variable, idéalement à l'orifice anatomique du col, souvent plus ou moins extériorisée sur l'exocol chez la femme en phase d'activité ovarienne, parfois intériorisée et il faut s'acharner à la visualiser en entrouvrant le col à la pince ou en utilisant un spéculum endocervical. Cette zone est très importante car c'est à ce niveau que débutent les lésions.

Quand elle est identifiée, la colposcopie est dite concluante, significative ou satisfaisante (124).



Figure 51 : Aspect rose d'un col normal à l'examen sans préparation (124)

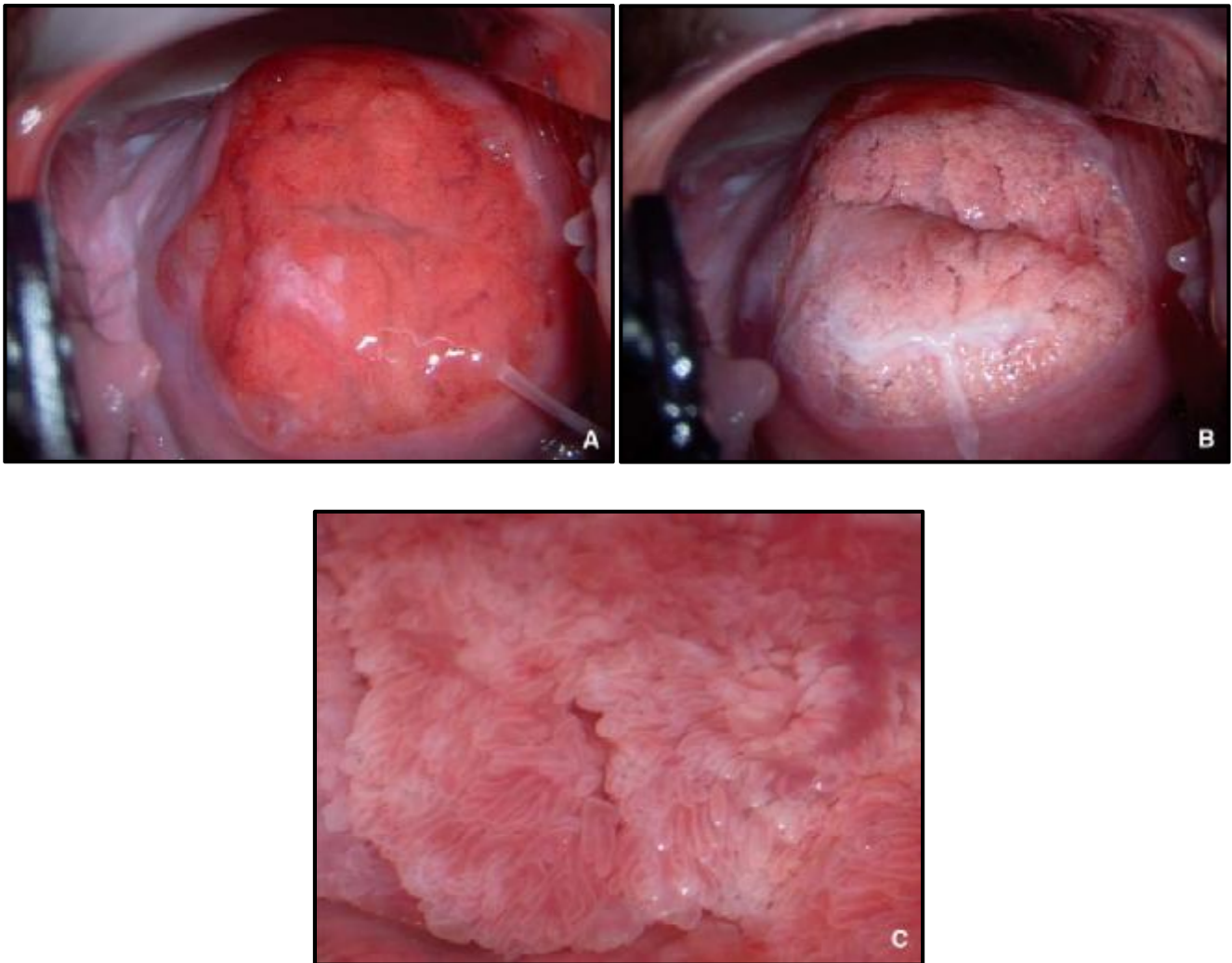


Figure 52 :

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

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

C : Même col au fort grossissement qui montre les papilles cylindriques  
(124)

c) Examen après application de solution de lugol:

C'est le test de Schiller.

- La solution iodo-iodurée colore en brun-acajou l'épithélium malpighien lorsqu'il est normal, c'est-à-dire différencié et mature, car il contient du glycogène dans ses couches superficielles.
- Les zones où il n'y a pas d'épithélium malpighien ou un épithélium malpighien anormal ne se colorent pas et sont dites iodo-négatives (124).

2-5 Résultats de l'examen colposcopique :

2-5-1 Images colposcopiques élémentaires :

a) Sans préparation : Plusieurs constatations sont possibles :

✓ Zone rouge: (Figures 52 A et 53 A).

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

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

✓ Zones blanches:

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

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

✓ Zones jaunes: 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, translucides et

volontiers en saillie lorsqu'ils sont de constitution récente, plans et de couleur blanchâtre, voire jaunes lorsqu'ils sont anciens (124).

b) Après acide acétique :

✓ Les papilles cylindriques: formations rosées translucides arrondies en « grains de raisin », parfois plus allongées en « doigts de gant », mieux visibles au fort grossissement (Figure 52 B et C). Leur identification est synonyme d'épithélium glandulaire.

✓ Une zone blanche: apparaissant à ce stade de l'examen, la réaction acidophile (Figure 53 B) peut revêtir différents aspects selon :

- sa rapidité d'apparition : parfois immédiate, quelquefois tardive ;
- son intensité : parfois 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 réticulum qu'on appelle mosaïque.
  - Qu'il s'agisse de ponctuation, de mosaïque ou d'association des deux, il faut apprécier la régularité ou au contraire l'irrégularité des piquetés ou des réticulums vasculaires, leur espacement, une éventuelle impression de relief qui est un signe de gravité ;
    - ses contours : ils correspondent en général à une lésion stable s'ils sont bien définis alors qu'ils correspondent à une lésion évolutive s'ils sont flous.
    - 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 telles de véritables fentes (124).

c) Après application de lugol :

On peut noter des zones iodo-négatives dont on précise les contours, nets ou flous, (Figure 53) et le caractère homogène ou non avec parfois des aspects de mosaïque inversée très évocateurs sinon pathognomoniques d'infection à HPV.

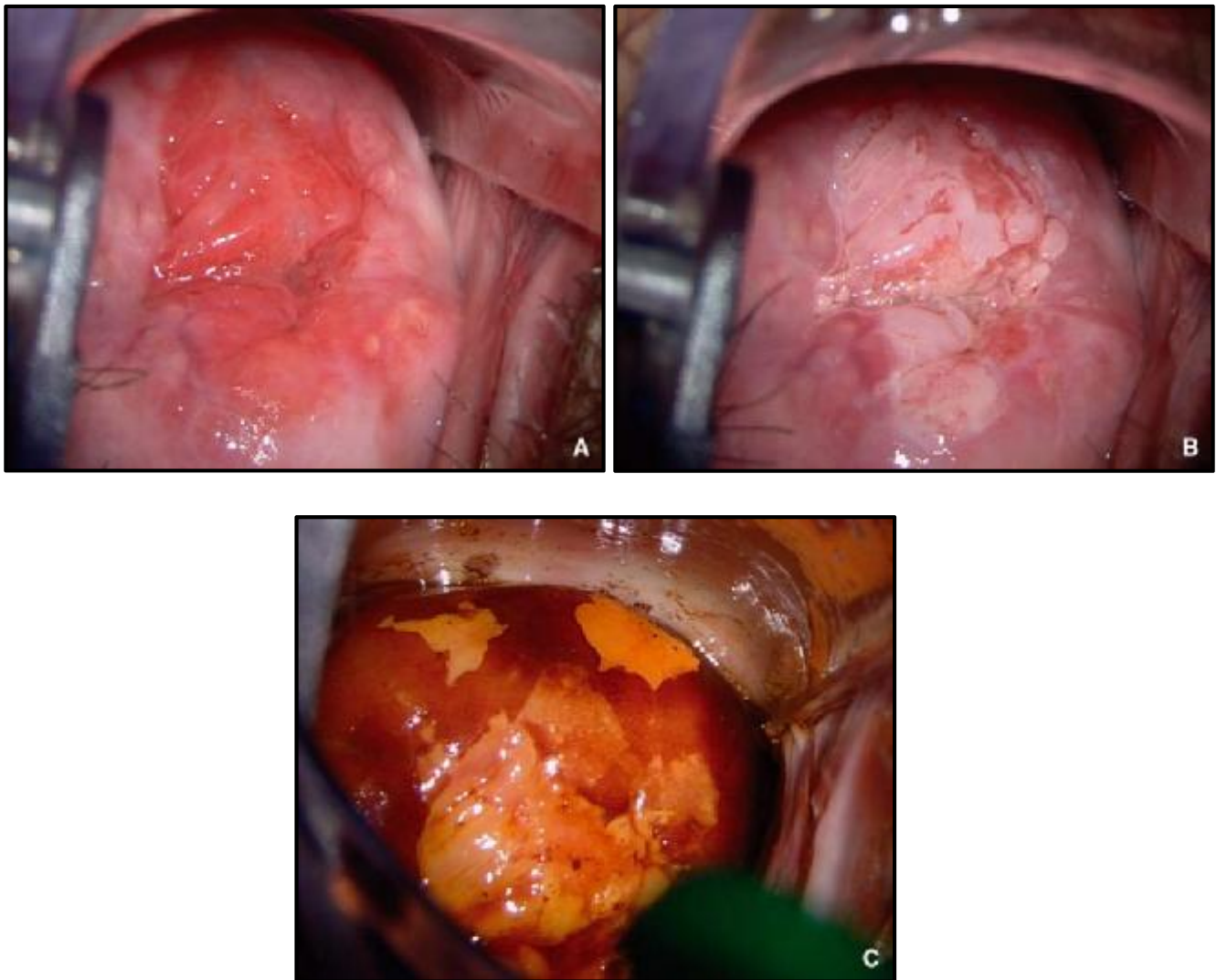


Figure 53 :

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

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

C : Même col après application du lugol (124)

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

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

### 2-5-2 Classifications des tableaux colposcopiques :

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

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

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

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

TERMINOLOGIE COLPOSCOPIQUE SELON LA SOCIETE FRANÇAISE DE COLPOSCOPIE ET DE PATHOLOGIE CERVICO-VAGINALE SFCPCV (124)		
1- Col normal	- Exocol - Zone de jonction - Épithélium glandulaire	
2- Ectropion pur		
3- Transformation normale	Séquelles de transformation normale	
4- Transformations atypiques	Aspects colposcopiques	
TAG1a : Période de début, de réparation active, le stade constitutionnel	Sans préparation	Zone rouge péri-orificielle souvent lisse en périphérie (tissu malpighien) et plus irrégulière vers le centre (tissu cylindrique).
	Après acide acétique	Se dessinent trois couronnes concentriques formées de la périphérie vers l'orifice cervical par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• un épithélium malpighien normal</li> <li>• une zone blanche séparée de l'épithélium sain (ancienne zone de jonction)</li> <li>• l'épithélium glandulaire normal.</li> </ul>
	Après Lugol	La zone est théoriquement iodo-négative à bords flous, mais elle peut être à bord encore nets et le lugol est volontiers hétérogène.
TAG1b : Période d'état	Sans préparation	L'exocol apparaît normal ou discrètement congestif.
	Après acide acétique	La réaction acidophile a des bords externes bien marqués, la zone blanche est sans orifice glandulaire, la zone de jonction est en place.
	Après Lugol	Les bords sont nets, à l'emporte-pièce en périphérie.

TAG2a: Stade constitutionnel immature ou peu mature	Sans préparation	Il existe une zone rouge, orificielle, sans limite nette, souvent lisse mais parfois irrégulière, voire mamelonnée.	
	Après acide acétique	La réaction acidophile est franche, souvent inhomogène avec différentes gradations dans le blanc. Les limites sont volontiers floues en périphérie, plus nettes au niveau de la zone de jonction. Les orifices glandulaires peuvent exister.	
	Après Lugol	La zone est théoriquement iodo-négative à bords flous, mais elle peut être à bord encore nets et le lugol est volontiers hétérogène.	
TAG2b : Période d'état	Sans préparation	Les zones rouges sont congestives, voire érosives et peuvent s'associer à des leucoplasies, il peut exister des anomalies vasculaires.	
	Après acide acétique	Il y a une réaction acidophile importante mais certaines zones restent rouge, les lésions sont très accusées, à bords flous.	
	Après Lugol	Identique à TAG2a.	
TAG2c: Stade de remaniement destructif	Sans préparation	Les zones rouges sont irrégulières, érosives, ulcérées, voire bourgeonnantes. L'hyperplasie vasculaire est à son maximum.	
	Après acide acétique	Les réactions acidophiles sont possibles mais le rouge et l'érosion l'emportent sur le blanc.	
	Après Lugol	Négatif à bords flous.	
5- Lésions diverses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polypes muqueux</li> <li>• Papillomes- Condylomes</li> <li>• Colpites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endométriose</li> <li>• Adénose</li> <li>• Déciduose</li> </ul>	
A toute rubrique peut être ajouté	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jonction visible JV</li> <li>• Jonction non visible JNV</li> <li>• Infection I+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grossesse G+</li> <li>• Traitement hormonale H+</li> </ul>	

TERMINOLOGIE COLPOSCOPIQUE DU COL SELON L' IFCPC 2011(129)			
Evaluation générale		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colposcopie adéquate / inadéquate ... (inflammation marquée, saignement, cicatrice).</li> <li>• Visibilité de la jonction : totalement visible, partiellement visible, non visible.</li> <li>• Zone de transformation :(ZT) type 1, 2, 3.</li> </ul>	
Aspects colposcopiques normaux		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epithélium malpighien : Mature/ Atrophique</li> <li>• Epithélium cylindrique : Ectropion ?</li> <li>• Epithélium malpighien métaplasique : Kystes de Naboth/ Orifices glandulaires</li> <li>• Déciduoose pendant la grossesse</li> </ul>	
Aspects colposcopiques anormaux	Principes généraux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localisation de la lésion : en dedans ou au-dehors de la zone de transformation, localisation exacte de la lésion par quadrant horaire.</li> <li>• Taille de la lésion : nombre de quadrants cervicaux atteints, taille de la lésion en pourcentage de la surface totale du col.</li> </ul>	
	Grade1 :Anomalie mineure	Une acidophilie fine, irrégulière, avec des contours géographiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mosaïques fines</li> <li>• Ponctuations fines</li> </ul>
	Grade2 :Anomalie majeure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidophilie épaisse</li> <li>• Apparition rapide de l'acidophilie</li> <li>• Orifices glandulaires cémés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mosaïque grossière</li> <li>• Ponctuation grossière</li> <li>• Limite nette</li> <li>• Limite interne marquée</li> <li>• Aspects de crête</li> </ul>
	Signes non spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucoplasie (kératose, hyperkératose), Erosion</li> <li>• Coloration au Lugol (Test de Schiller) : positivité / négativité</li> </ul>	
Suspicion d'invasion		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaisseaux atypiques</li> <li>• Signes additionnels : vaisseaux fragiles, surface irrégulière, lésion exophytique, nécrose, ulcération (nécrotique), lésion bourgeonnante</li> </ul>	
Signes divers		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZT congénitale</li> <li>• Condylome</li> <li>• Polype (endo/exocervical)</li> <li>• Inflammation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sténose de l'orifice cervical</li> <li>• Anomalie congénitale</li> <li>• Séquelle post-thérapeutique</li> <li>• Endométriose</li> </ul>

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

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

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

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

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

#### a) Sans préparation :

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

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

Les lésions de bas grade se présentent sous forme de zones acidophiles peu hétérogènes, peu étendues et peu denses, proches ou accolées à la jonction

pavimento-cylindrique, avec des bords bien nets, anguleux, duveteux ou digitiformes contrairement aux lésions de haut grade. Ces dernières présentent en effet des bords arrondis réguliers, parfaitement définis, qui peuvent parfois se surélever et s'enrouler sur eux-mêmes.

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

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

#### c) Après l'application du soluté de Lugol :

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

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

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

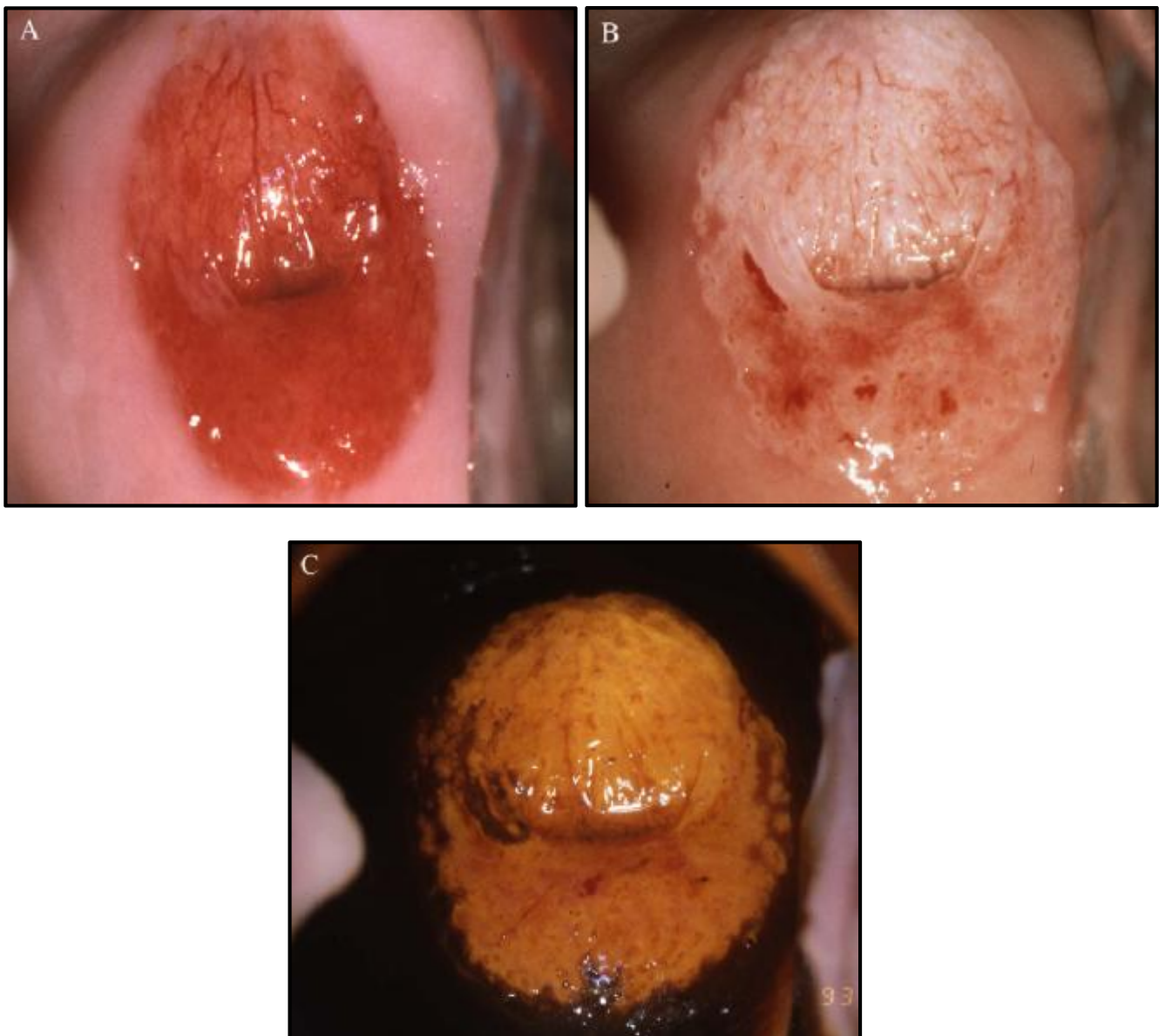


Figure 54 : Colposcopie chez une patiente présentant une CIN3.

A : Aspect du col sans préparation

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

C : Aspect du col après application du Lugol (60)

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

Images de notre série :

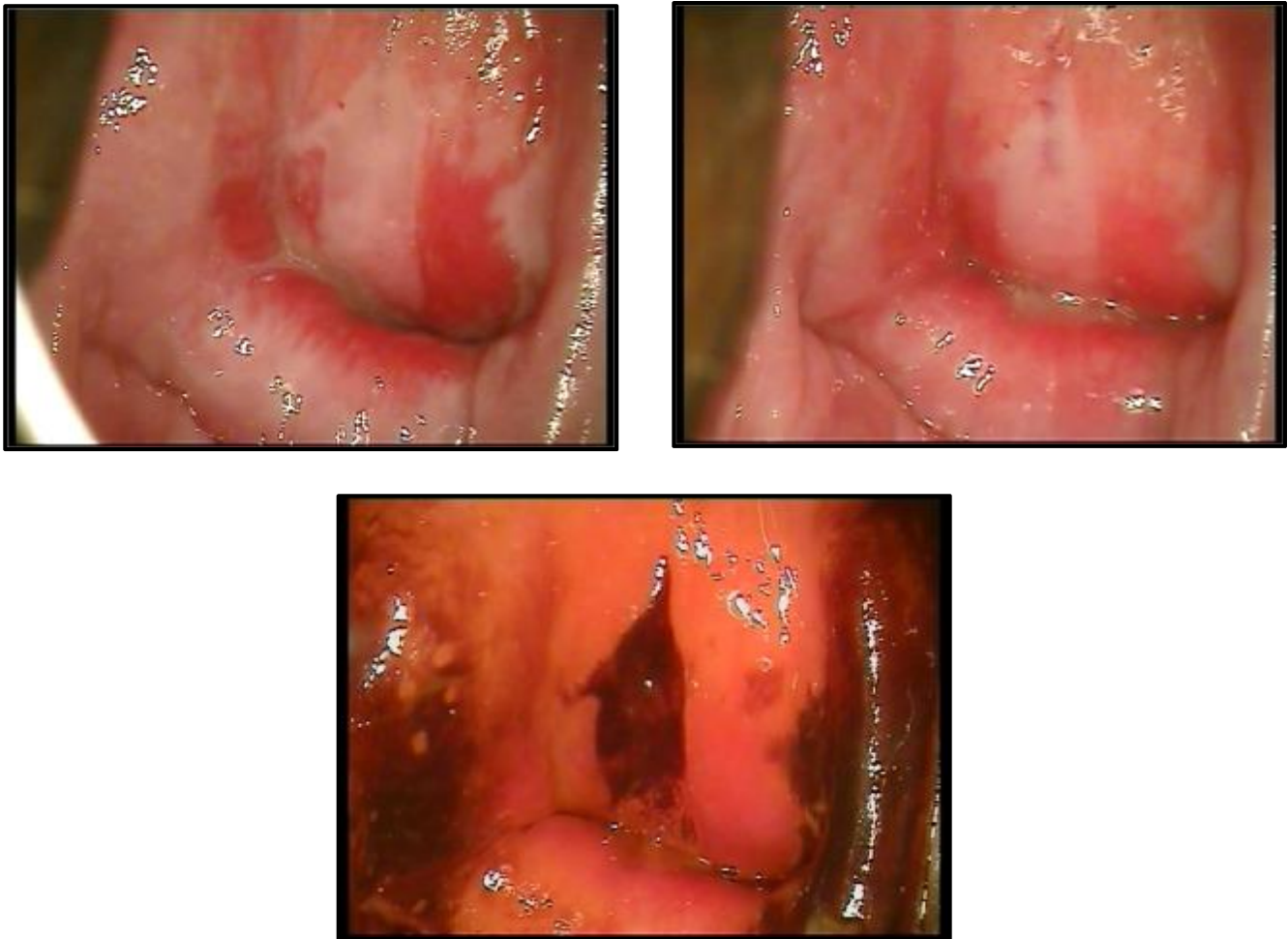


Figure 55 : Tableau colposcopique classé TAG1 chez une patiente présentant une CIN2 sur la biopsie et sur la pièce de conisation

- A droite : examen sans préparation
- A gauche : après acide acétique
- Au milieu : après lugol



Figure 56 : Tableau colposcopique classé TAG1 chez une patiente présentant une CIN2 sur la biopsie et sur la pièce de conisation

- A droite : examen sans préparation
- A gauche : après acide acétique
- Au milieu : après lugol

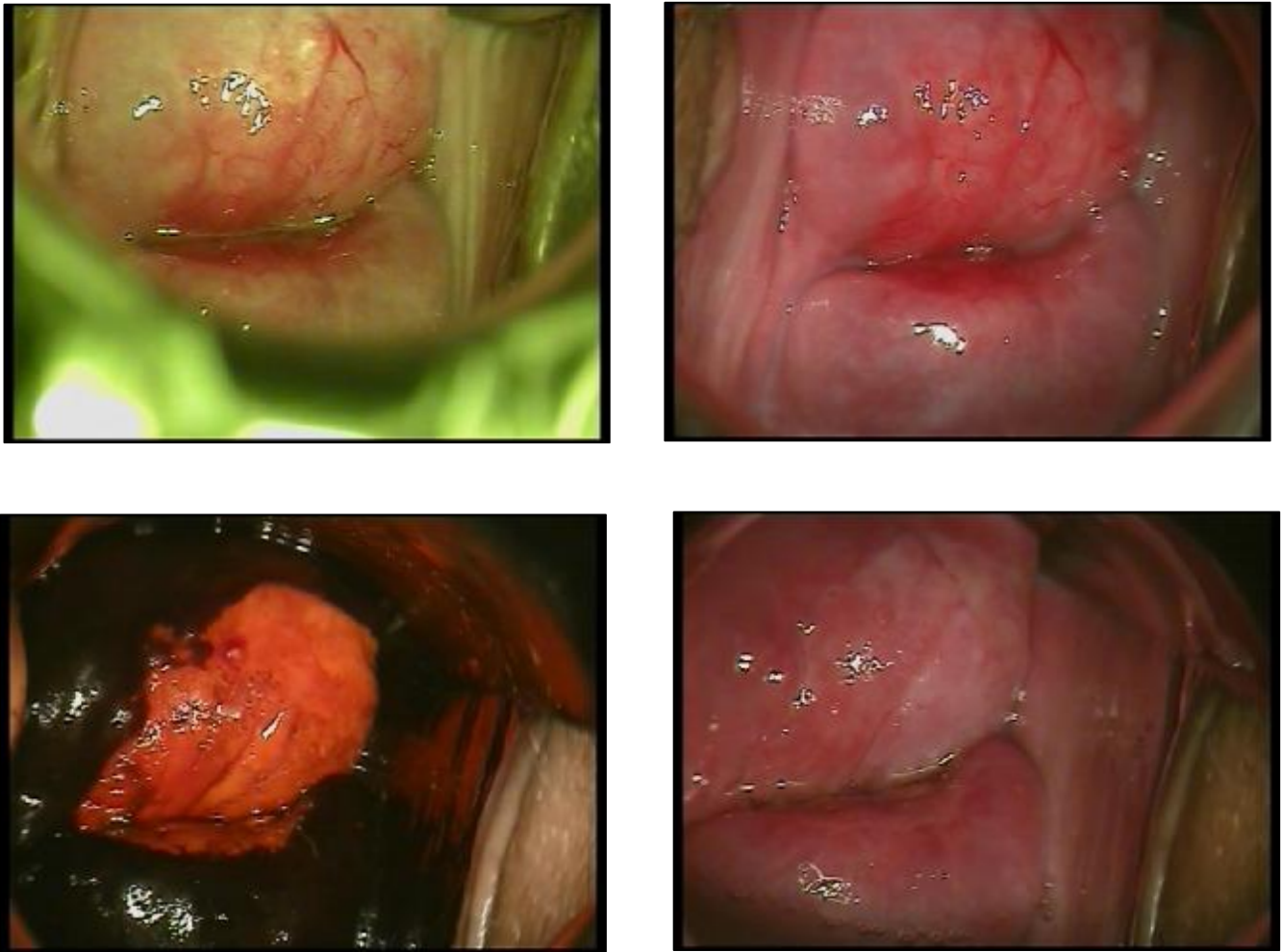


Figure 57 : Tableau colposcopique classé TAG1 chez une patiente présentant une CIN3 sur la biopsie et sur la pièce de conisation

- A droite et en haut: sans préparation
- A gauche et en haut : lumière verte
- A droite et en bas : après acide acétique
- A gauche et en bas : après lugol

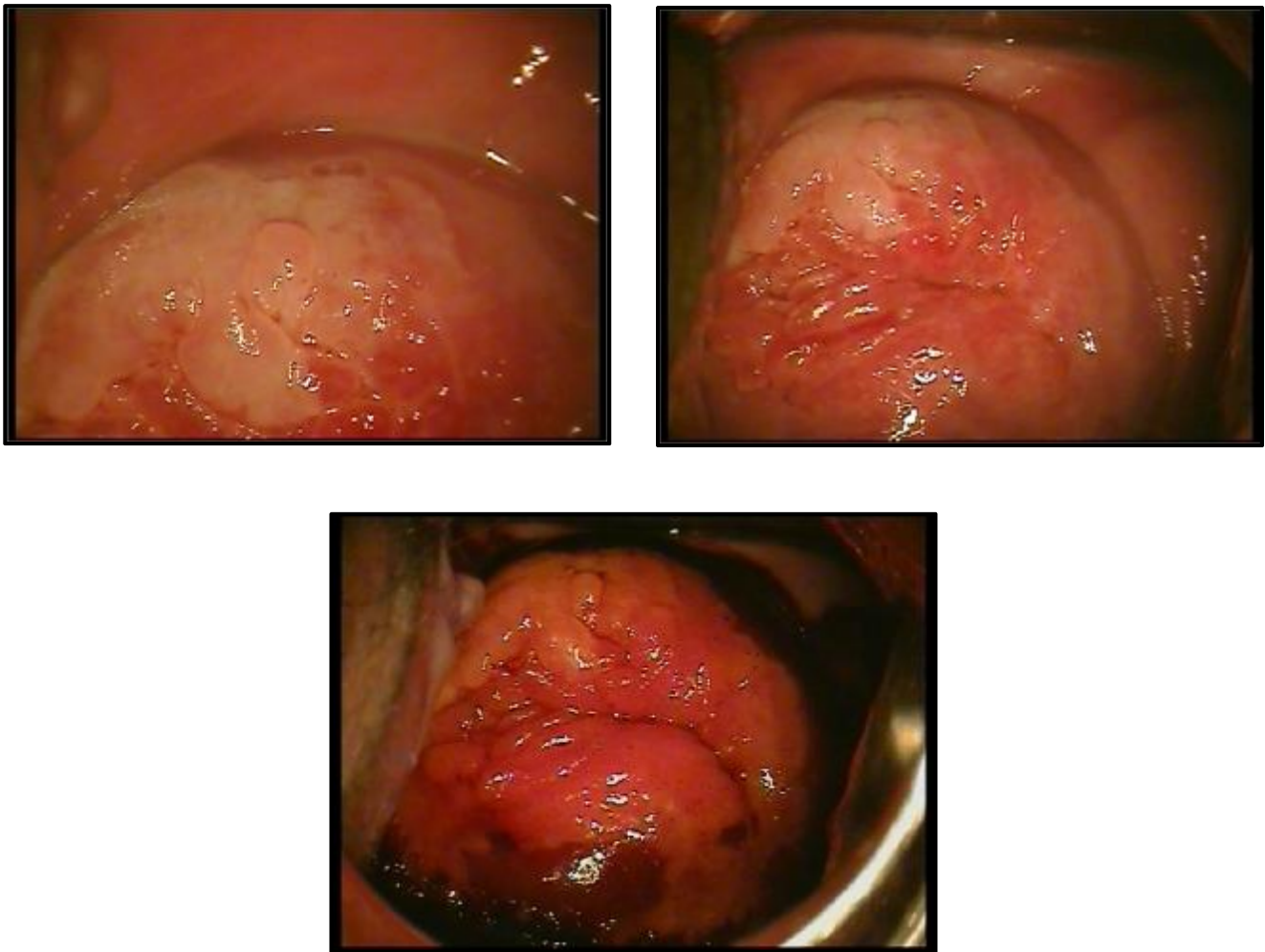


Figure 58 : Tableau colposcopique classé TAG2 chez une patiente présentant une CIN3 sur la biopsie revenant en faveur d'une CIN1 sur la pièce de conisation

- A droite : après acide acétique
- A gauche : après acide acétique
- Au milieu : après lugol

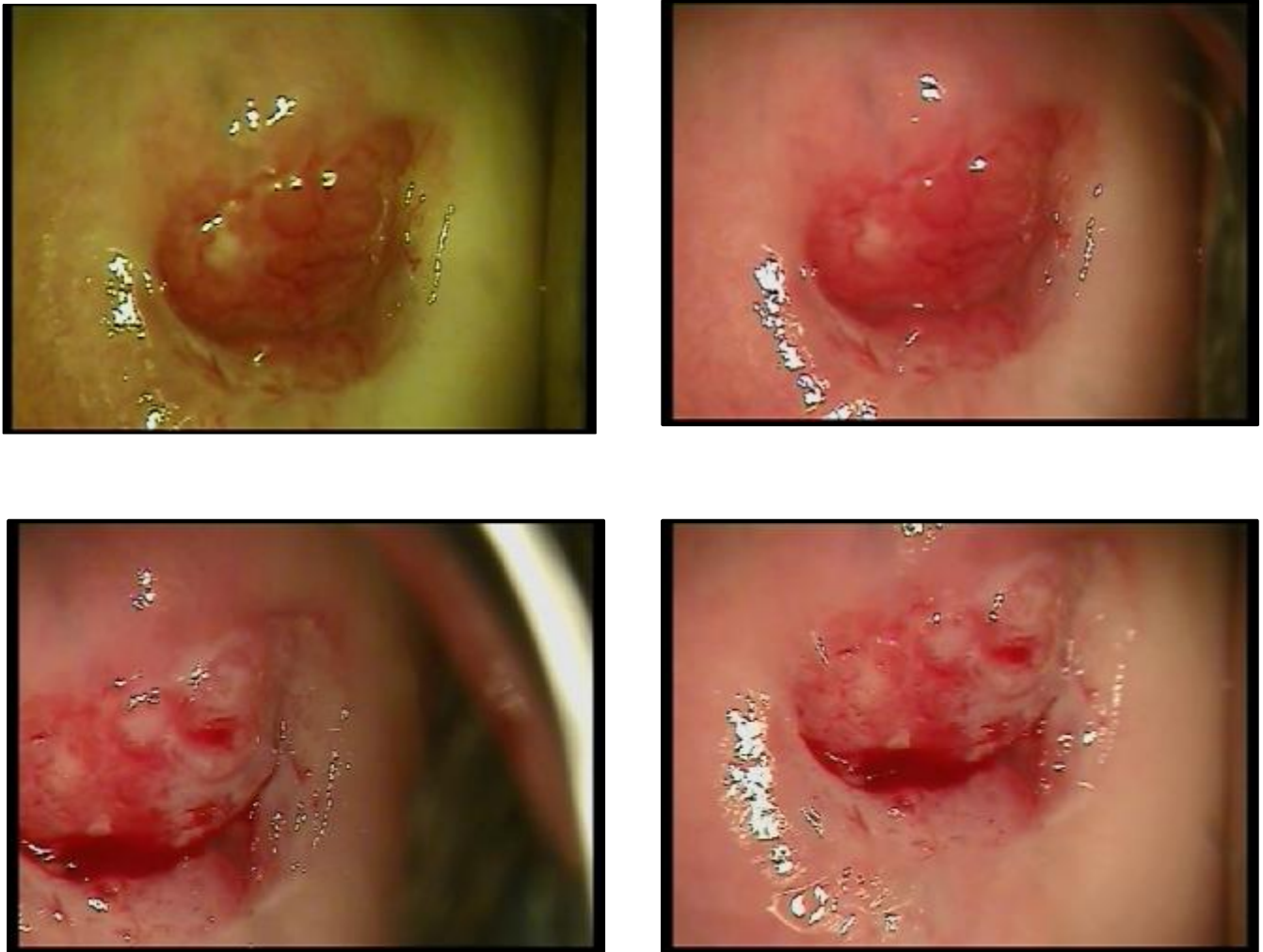


Figure 59 : Tableau colposcopique classé TAG2 chez une patiente présentant une CIN3 sur la biopsie revenant en faveur d'un carcinome invasif sur la pièce de conisation

- A droite et en haut: sans préparation
- A gauche et en haut : lumière verte
- En bas : après acide acétique

## 2-6 Performances de la colposcopie :

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

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

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

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

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

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

Dans notre série, 22 patientes avaient bénéficié d'une colposcopie faite dans notre formation, soit 91,7% des patientes, mais on dispose uniquement des comptes rendus de 19 colposcopies. Les résultats sont exprimés selon la terminologie de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale : transformation atypique de grade1 (TAG1) et transformation atypique de grade2 (TAG2).

Les TAG1 représentaient 54,5% des tableaux colposcopiques, alors que les TAG2 ne représentaient que 31,8%.

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

La confrontation des tableaux colposcopiques avec les résultats histologiques obtenus par la biopsie cervicale dirigée par colposcopie cherche une relation entre le degré de sévérité des anomalies colposcopiques et la sévérité des résultats histologiques. Cette analyse statistique ne mettait pas ainsi en évidence une relation significative puisque le coefficient de corrélation s'était avéré très supérieur à la valeur seuil ( $p = 0,592$ ).

Impression coloscopique	Résultat histologique sur pièce de biopsie					Total des cas	P
	Normal	Lésions de bas grade	Lésions de haut grade		Cancer		
		CIN1	CIN2	CIN3			
TAG1	0 (0%)	0 (0%)	12 (100%)		0 (0%)	12 (100%)	>0,05
TAG2	0 (0%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)		0 (0%)	7 (100%)	

Tableau 24: Correspondance colpo-histologique

Sur la pièce de biopsie, tous les tableaux coloscopiques classés TAG1 correspondaient à une lésion de haut grade, cela sous-entend une sous-estimation coloscopique de la sévérité des lésions cervicales, ce qui est en apparence contradiction avec les données de la littérature qui suggèrent que lorsque l'impression coloscopique est en faveur d'un col normal ou d'une lésion de bas grade, on peut s'attendre à 20 à 22% de lésions de haut grade sous-jacentes histologiquement confirmées par la biopsie dirigée (137). Mais nous attirons l'attention que l'échantillon est très petit et qu'il ne comporte pas toutes les lésions intra-épithéliales (haut et bas grade).

Pour les tableaux coloscopiques classés TAG2, les résultats histologiques étaient concordants des 85,7% des cas, ce qui rejoint les données de la littérature qui suggèrent que lorsque la colposcopie évoque une lésion de haut grade, la confirmation histologique est observée dans la majorité des cas : 71 à 98% (137).

Au total, dans notre série l'impression coloscopique était concordante avec le résultat histologique obtenu par la biopsie cervicale dirigée par colposcopie dans seulement 31,6% des cas, et qui reste un pourcentage très bas par rapport aux

données de la littérature qui suggèrent un pourcentage moyen entre 70 et 90% (124).

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

La confrontation des tableaux colposcopiques avec les résultats histologiques sur la pièce de conisation cherche une relation entre le degré de sévérité des anomalies colposcopiques et la sévérité des résultats histologiques. Cette analyse statistique ne mettait pas ainsi en évidence une relation significative puisque le coefficient de corrélation s'était avéré très supérieur à la valeur seuil ( $p = 0,271$ ).

Impression colposcopique	Résultat histologique final sur pièce de conisation					Total des cas	P
	Normal	Lésions de bas grade	Lésions de haut grade		Cancer		
		CIN1	CIN2	CIN3			
TAG1	0 (0%)	1 (8,3%)	10 (83,3%)		1 (8,3%)	12 (100%)	>0,05
TAG2	1 (14,3%)	2 (28,6%)	3 (42,8%)		1 (14,3%)	7 (100%)	

Tableau 25: Correspondance colpo-anatomopathologique

En analysant le résultat anatomopathologique final obtenu sur la pièce de conisation, on remarque que 83,3% des TAG1 correspondaient à une lésion de haut grade alors que seulement 8,3% correspondaient à une lésion de bas grade indiquant également une sous-estimation colposcopique de la sévérité des lésions cervicales. Les TAG2 correspondaient dans 42,8% des cas à des lésions de haut grade, alors qu'elles correspondaient à des lésions de bas grade dans 28,6% des cas.

Au total, dans notre série l'impression colposcopique était concordante avec le résultat anatomopathologique final obtenu sur pièce de conisation dans seulement 26,4% des cas, et qui reste un pourcentage très bas par rapport aux données de la littérature qui suggèrent un pourcentage moyen entre 70 et 90% (124).

Nous pouvons expliquer ces différences observées par rapport à notre série par le fait que nous avons classé certaines colposcopies à postériori vu que leurs comptes rendus ne comportaient que les lésions élémentaires et non le tableau colposcopique, sachant qu'il y a une grande différence inter-observateurs, ce qui constitue un grand biais pour l'étude. Egalement notre effectif est très faible par rapport à ceux des études sus-citées ne permettant pas ainsi de tirer des conclusions significatives.

### 3- La biopsie cervicale dirigée par la colposcopie :

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

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

D.Solomon et al. dans une étude menée par ALTS Group aux États-Unis (139), et portant sur 3488 patientes ayant un FCV classé ASC-US, avait montré que la biopsie dirigée par colposcopie n'est pas performante pour évaluer complètement

les lésions précancéreuses, cela du fait que 8,6% des CIN3 et 50% des CIN2 confirmées sur pièce de résection, avaient été identifiées comme CIN1 après colposcopie–biopsie. Lorsque la colposcopie–biopsie n’était pas satisfaisante, une lésion de haut grade (CIN3) était retrouvée après résection dans 10% des cas.

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

S. Boonlikit et al. dans une étude menée en 2006 et portant sur 352 patientes, avait montré une concordance de 66,2 % entre le résultat histologique obtenu par la biopsie cervicale dirigée par colposcopie et celui obtenu sur la pièce de résection (140).

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

Dans notre étude la biopsie cervicale avait montré une prédominance des lésions de haut grade (CIN2+3) qui représentaient 95,8% des cas alors que les lésions de bas grade (CIN1) ne représentaient que 4,2% des cas.

On a conclu également que la biopsie cervicale guidée par la colposcopie n’est pas performante pour évaluer complètement les lésions précancéreuses du col utérin :

Résultat histologique de la biopsie cervicale		Résultat histologique final de la pièce de conisation				Nombre de cas	
		Normal	Lésions de bas grade	Lésions de haut grade			Cancer
				CIN1	CIN2		
Lésions de bas grade	CIN1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	
Lésions de haut grade	CIN2	0 (0%)	5 (21,7%)	14 (60,8%)	4 (17,4%)	23 (100%)	
	CIN3						
Total des cas		1	5	14	4	24	

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

Ainsi on remarque que, pour les lésions de bas grade, le seul cas a été reclassé normal sur l'histologie finale.

Pour les lésions de haut grade : 60,8% des cas étaient restés de haut grade, 17,4% étaient reclassés cancer alors que 21,7% étaient reclassés bas grade. Il s'agit donc dans ce cas soit d'une sous-estimation, soit d'une surestimation histologique de la gravité de la lésion cervicale qu'on expliquerait par une erreur dans le choix du prélèvement biopsique, sans qu'on puisse parler de faux positifs (puisque aucun cas n'a été reclassé normal) qui pourraient s'expliquer par une résection de la totalité de la lésion lors des frottis et de la biopsie. Ceci a été également notée dans dans une étude menée par F.Boman et al (188) évaluant la correspondance histologique des FCV détectant un cancer ou une lésion de haut grade. L'hypothèse d'une régression spontanée d'une lésion de haut grade est peu probable.

Au total, dans notre série la concordance entre le résultat histologique obtenu par la biopsie cervicale dirigée par colposcopie et celui obtenu sur la pièce de

conisation est de 58,3%, pourcentage qui reste plus au moins proche des données de la littérature qui suggèrent environ 70% de concordance. Ceci confirme que la biopsie cervicale dirigée est souvent concordante et que le vrai biais est la relecture des tableaux colposcopiques à postériori.

Série	Année	Effectif	Concordance entre le résultat de la biopsie cervicale dirigée et celui de la pièce de résection
J.Starzewski et al (123)	2003	104	64,5%
S. Boonlikit et al (140)	2006	352	66,2%
D.EL Bahja (142)	2011	329	79,3%
Notre série	2015	24	58,8%

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

#### 4- Cas particulier de la femme ménopausée :

Chez la femme ménopausée, l'exploration colposcopique peut être rendue difficile en raison d'une jonction squamo-cylindrique endocervicale et d'une exploration du canal cervical délicate, ainsi les faux négatifs sont-ils fréquents(143).

En cas de lésion de haut grade, il faudra se souvenir de la fréquence à cet âge des micro-invasions ou d'invasions occultes et la conisation sera alors impérative.

Lorsque la jonction n'est pas visible, ce qui est ici plus fréquent, il faut faire une conisation haute de 2,5 cm.

En cas de lésion de bas grade et de colposcopie inadéquate, la conisation, voire le curetage de l'endocol, serait probablement d'emblée excessif en l'absence de modification cytologique franche. Mieux vaut contrôler le frottis sous traitement hormonal, car la régression des anomalies cytologiques est alors fréquente (144,145).

Dans notre série les femmes ménopausées représentaient 41,7% des cas, soit 10 patientes. Les résultats anatomopathologiques définitifs de ces patientes se répartissaient en :

Femmes ménopausées	Résultat histologique final sur pièce de conisation					Total des cas
	Normal	Lésions de bas grade	Lésions de haut grade		Cancer	
			CIN1	CIN2		
Nombre de cas	1	2	2	2	3	10
Pourcentage %	10%	20%	20%	20%	30%	100%
			40%			

Tableau 28: Répartition des résultats histologiques finaux chez les patientes ménopausées

On constate une prédominance des lésions de haut grade qui représentaient 40% des cas, suivies des cancers invasifs et micro-invasifs qui représentaient 30% des cas, ce qui rejoint les données de la littérature qui suggèrent une augmentation de la gravité des lésions avec l'âge et la ménopause.

A noter que sur les 4 cas de cancer notés sur l'examen histologique final, 3 étaient chez des patientes ménopausées.

#### IV. Traitement des lésions cervicales intra-épithéliales :

##### 1- Objectifs du traitement :

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

Les lésions de bas grade (CIN1) régressent spontanément dans plus de 60% des cas en 2 ans et ne justifient donc pas un traitement immédiat (146,147). À l'opposé, les lésions de haut grade (CIN2+3) ont un potentiel de régression spontanée plus faible et exposent les patientes à un risque de progression vers un cancer infiltrant plus important (148).

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

Tableau 29: Histoire naturelle des néoplasies intra-épithéliales et risque évolutif (149)

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

## 2- Méthodes :

Il existe deux types de traitements des néoplasies cervicales intra-épithéliales :

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

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

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

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

### 3- Les conisations :

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

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

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

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

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

Pour limiter l'hémorragie peropératoire, la ligature préventive des artères cervico-vaginales et l'infiltration du tissu cervical par une solution vasoconstrictive sont possibles. L'hémostase définitive est réalisée par la suture cervicale, soit à l'aide de points de Sturmdorf, qui sont très invaginants, soit à l'aide d'un surjet passé de la muqueuse exo-cervicale au voisinage du néo-orifice. Ces points

induisent souvent des cicatrices rétractiles qui peuvent gêner la surveillance ultérieure (154,155), ils sont ainsi remplacés par d'autres moins invaginants : les points de Sturmdorf modifiés.

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

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

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

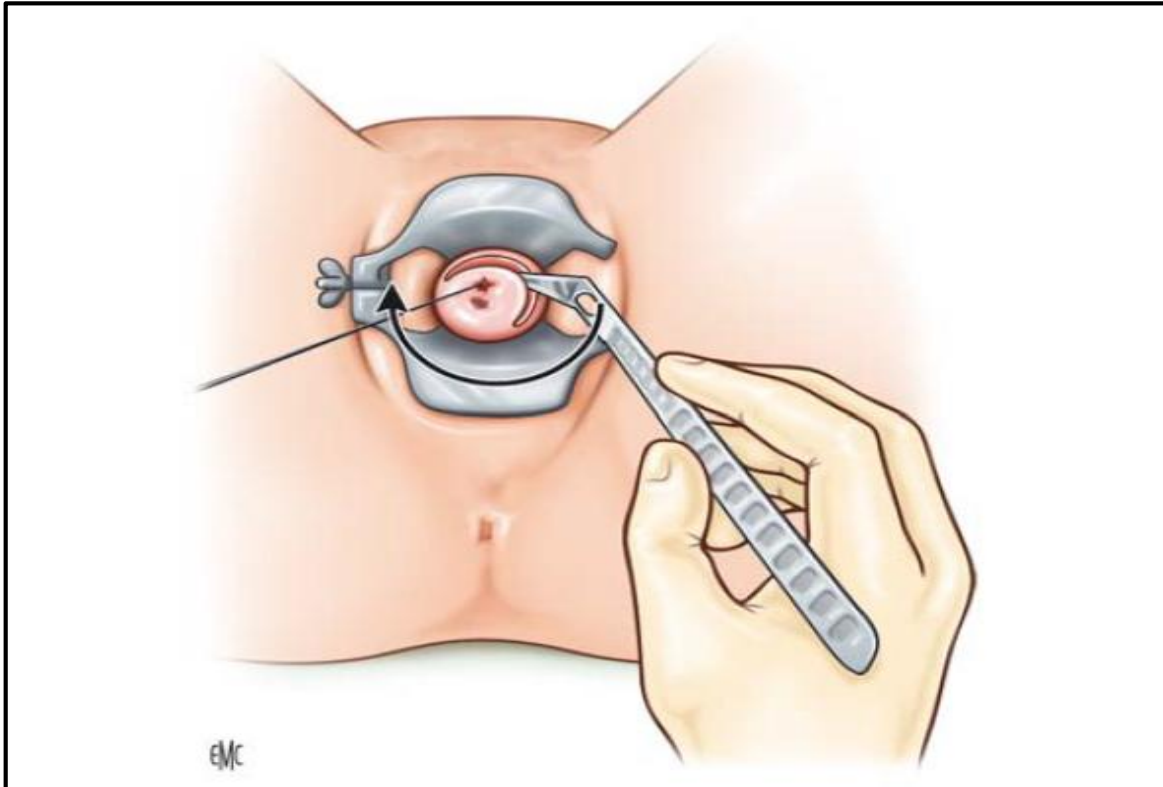


Figure 60: Schématisation d'une conisation chirurgicale.

La pièce opératoire est tractée à l'aide d'un fil repère généralement placé à 12 heures. Le geste sera réalisé après visualisation colposcopique de la lésion et de ses limites (149). Dans notre formation la colposcopie est réalisée au bloc opératoire immédiatement avant le geste.

### 3-2 La conisation au laser:

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

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

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

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

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

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

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

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

La résection à l'anse est réalisée en exposant le col à l'aide d'un spéculum doué d'un dispositif d'extraction de la fumée afin d'éviter que celle-ci ne perturbe la

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

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

L'identification et l'orientation précises des différents fragments sont indispensables pour la bonne interprétation anatomopathologique et notamment pour l'appréciation du caractère complet de l'exérèse. Certains proposent de faire une recoupe endocervicale aux patientes dont la limite supérieure de la lésion n'était pas visible à la colposcopie, car l'analyse histologique de cette recoupe permet plus aisément d'affirmer le caractère complet de l'exérèse. Grâce à ces recoupes, la profondeur moyenne des CAD peut atteindre 30 mm.

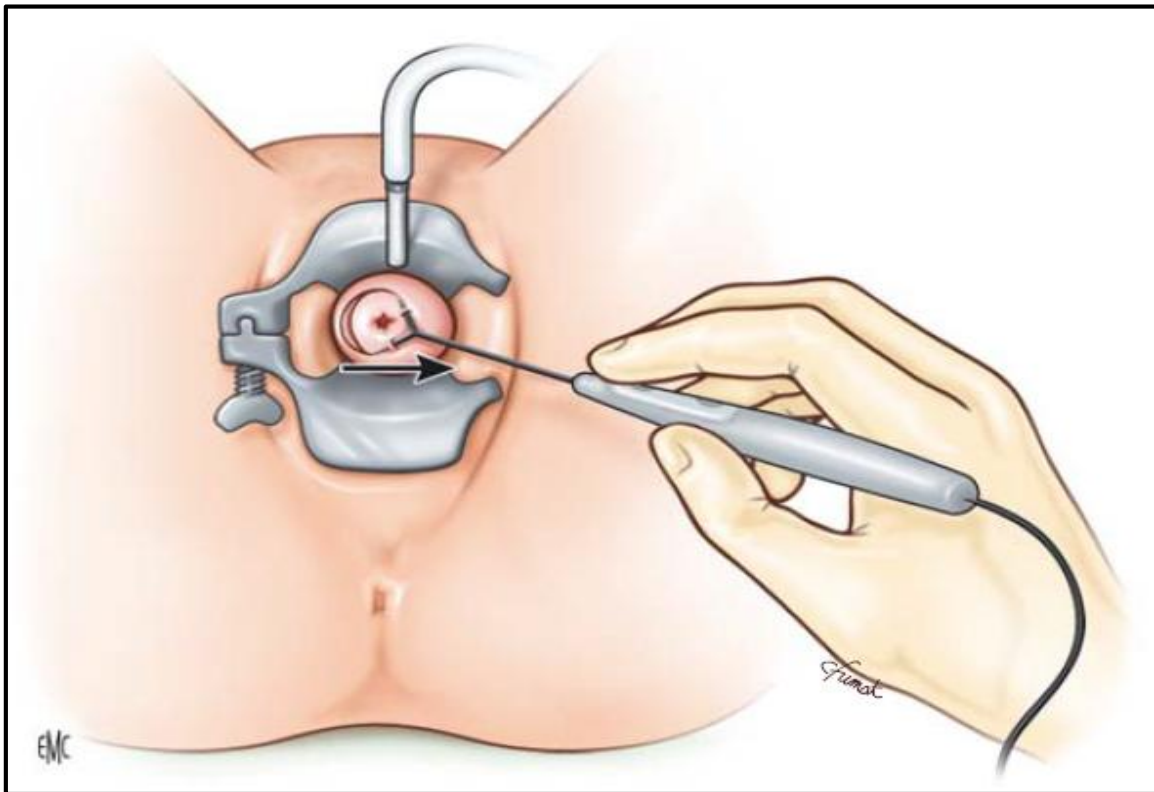


Figure 61 : Schématisation d'une résection à l'anse (149)



Figure 62 : Résection à l'anse diathermique. Celle-ci est réalisée sous anesthésie locale, sous contrôle colposcopique direct permettant le repérage des limites et en utilisant une anse de taille adaptée. Le geste est latéral, d'une seule traite et réalisé en section (149)

### 3-4 Cas particulier de la conisation diagnostique:

Une conisation à but diagnostique peut être indiquée en cas d'anomalies au FCV, lorsque la colposcopie est insatisfaisante, du fait d'une limite interne de la zone de transformation non entièrement visible (type 3, figure 62).

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

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

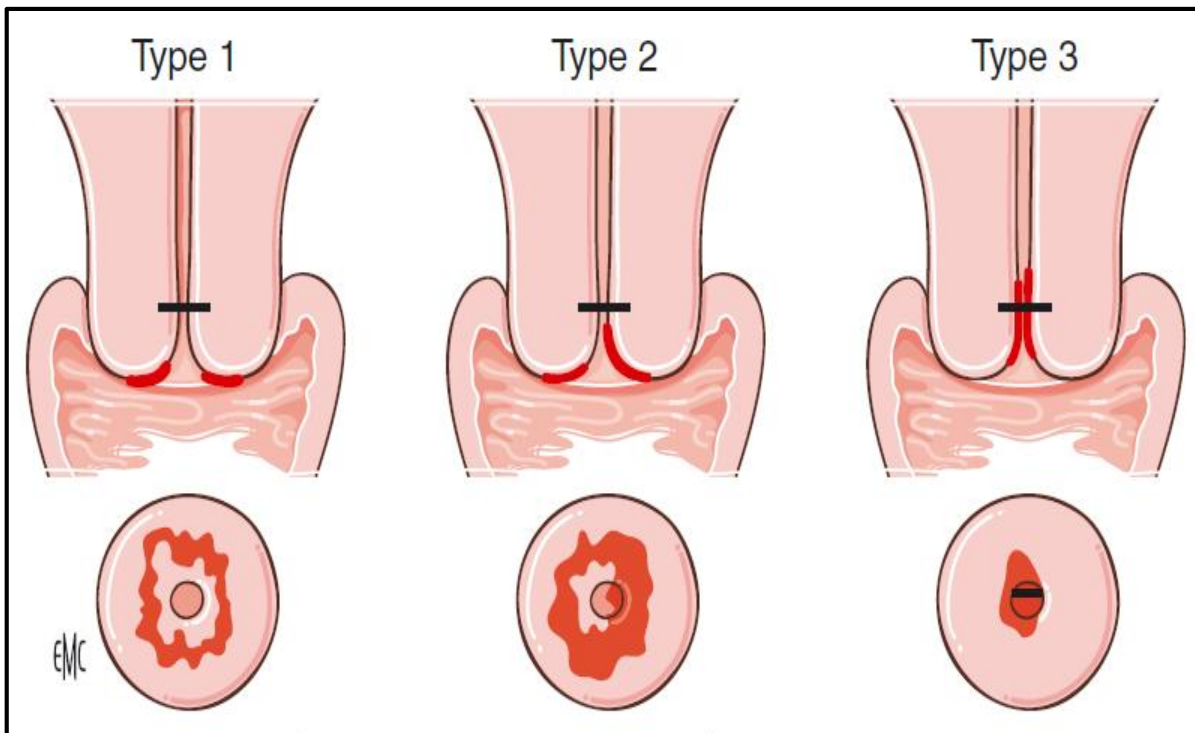


Figure 63 : Schématisation en coupe utérine frontale (en haut) et en vision colposcopique (en bas) des différents types de zone de transformation (zone rouge). Le trait horizontal sur les coupes frontales schématise la limite de la visibilité en colposcopie. Le trait rouge schématise la zone de transformation (149)

Type1: la zone de transformation et sa limite interne sont entièrement visibles et entièrement exocervicales. L'examen colposcopique est satisfaisant.

Type2: la limite interne de la zone de transformation est partiellement ou entièrement endocervicale, mais reste totalement visible. L'examen colposcopique est satisfaisant.

Type3: la limite interne de la zone de transformation est partiellement ou entièrement endocervicale mais n'est pas totalement visible. L'examen colposcopique est insatisfaisant.

#### 4- L'hystérectomie:

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

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

#### 5- Indications thérapeutiques :

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

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

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

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

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

Critères décisionnels	Grade		
	1	2	3
	Code vert	Code orange	Code rouge
Impression colposcopique	Absence de signes de gravité	Impression colposcopique intermédiaire	Présence de signes de gravité faisant évoquer la possibilité d'un début d'invasion
Type de la zone de transformation/ position de la lésion	Type 1	Type 2	Type 3
Surface de la lésion	Q1	Q2	Q3-Q4 <sup>a</sup>
Age de la patiente	20 à 30 ans	31 à 39 ans	≥ 40 ans
Résultats cyto-histologiques	Résultats concordants évocateurs d'une CIN1	Résultats concordants évocateurs d'une CIN2	Résultats concordants évocateurs d'une CIN3

Tableau 30 : Critères décisionnels pour le choix du traitement des lésions intra-épithéliales du col utérin (138)

La présence d'un seul critère de grade 3 (code rouge) ou de deux critères de grade 2 (code orange) impose un traitement d'exérèse, à priori par résection à l'anse, permettant d'obtenir une analyse histologique de la pièce opératoire et de ne

pas méconnaître une micro-invasion. Un traitement destructeur ou une simple surveillance ne peuvent être envisagés que s'il n'existe qu'un seul critère de grade 2 (code orange), ou si les cinq critères sont de grade 1 (code vert). La seule exception serait les lésions intra-épithéliales cervicales de type 1 (CIN1) étendues sur trois ou quatre quadrants chez une femme de moins de 30 ans pour laquelle l'abstention thérapeutique reste indiquée <sup>a</sup> (138).

Chez les femmes de moins de 30 ans ayant une CIN2 de petite taille, une abstention thérapeutique serait envisageable si la femme accepte une surveillance régulière et si la jonction pavimento-cylindrique est entièrement explorable sans signes de gravité colposcopiques (165). Cette attitude s'explique par la fréquence élevée des guérisons spontanées, mais elle suppose la réalisation d'une conisation secondaire immédiate en cas d'aggravation de cette lésion, voire simplement en cas de persistance de la CIN2 au-delà de 18 mois (165).

Dans notre formation, les conisations sont réalisées au bistouri froid (22 cas), au bloc opératoire sous anesthésie locale par bloc cervical ou sous rachi-anesthésie, nécessitant des hospitalisations ambulatoires qui durent parfois deux jours après le geste thérapeutique.

La tendance dernièrement est de privilégier le traitement par résection à l'anse diathermique (2 cas), méthode à la fois plus simple, réalisable en ambulatoire, sous anesthésie locale et sous contrôle colposcopique direct permettant une résection de volume parfaitement adapté, généralement inférieur à celui obtenu par conisation, limitant ainsi le risque de colposcopie insatisfaisante par sténose de l'orifice cervical ou par une jonction pavimento-cylindrique endocervicale de type 3.

## 6- Complications post-thérapeutiques :

### 6-1 Complications immédiates :

#### 6-1-1 Les hémorragies :

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

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

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

#### 6-1-2 Les infections :

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

#### 6-1-3 Les douleurs peropératoires :

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

Aucun cas n'a été noté dans notre série.

## 6-2 Complications tardives :

### 6-2-1 Les sténoses post-thérapeutiques :

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

Dans notre série on a noté deux cas de sténose cervicale post-conisation qui étaient perdues de vue par la suite.

### 6-2-2 Complications obstétricales:

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

#### Accouchement prématuré :

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

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

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

### Rupture prématurée de membranes :

Dans la littérature, le taux de ruptures prématurées des membranes observées au cours des grossesses survenues chez les patientes conisées à l'anse diathermique, varie de 3,5 à 6,3% avec un risque relatif compris entre 1,17 et 10,5 par rapport aux populations témoins (166).

### Mortalité périnatale :

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

### Intérêt du cerclage préventif du col utérin :

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

Une récente analyse rétrospective semble montrer une augmentation de la pratique du cerclage chez les patientes conisées sans que l'efficacité de ce geste dans cette indication ne soit établie ni les modalités soient précises (date et seuil de mise en œuvre) (171).

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

## 7- L'importance des marges de résection :

Lors de la prise en charge d'une lésion cervicale intra-épithéliale, le statut des marges de résection influence directement le risque de lésion résiduelle et de récurrence qui existe même en cas de marges saines (149). Celui-ci est estimé à 3% en

cas de marges saines et monte à 18% en cas de marges envahies, avec un risque relatif de 5,47 ; intervalle de confiance à 95% (IC= 95%) : 4,37-6,83 (149).

Ainsi le traitement d'exérèse doit-il être réalisé sous guidage colposcopique direct, pour préciser la position exacte de la lésion, son étendue, ses limites internes et externes ainsi que l'appréciation de la morphologie cervicale afin d'obtenir une résection adaptée et efficace. Réalisé à l'aveugle et de manière systématique, le traitement d'exérèse expose au risque de résection incomplète mais aussi d'exérèse d'un volume cervical inadapté, parfois inutilement volumineux, dont les conséquences obstétricales peuvent être dramatiques (149).

Le risque de trouver des limites non in sano augmente avec la faible hauteur du cône de résection (172). Mais ce caractère non in sano des marges de résection ne veut pas dire une obligation de lésion persistante et justifie pleinement l'option de suivi plutôt que la reprise chirurgicale systématique (149).

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

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

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

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

Dans notre série, 22 patientes avaient bénéficié d'une conisation au bistouri froid, 2 uniquement avaient bénéficié d'une résection à l'anse diathermique. Les marges de résection ont été qualifiées de saines dans 95,8% des cas, et de non saines uniquement dans 4,2% des cas.

Aucune reconisation n'a été réalisée dans notre série, par contre une reprise chirurgicale par un traitement radical a été réalisée chez 5 patientes : (voir le tableau N°16 dans le chapitre résultats) :

- Une hystérectomie chez une patiente de 45 ans présentant un carcinome micro-invasif avec des limites saines.
- Une intervention type Wertheim chez une patiente de 52 ans présentant un carcinome micro-invasif avec des limites envahies.
- Deux hystérectomies pour CIN3 avec limites imprécises et/ou utérus polomyomateux.
- Une hystérectomie pour une patiente de 45 ans ayant une discordance cyto-colpo-histologique.

## 8- Etude histologique de la pièce de conisation :

En analysant la correspondance histologique finale des différentes anomalies cytologiques, on remarque que :

- Un diagnostic cytologique d'une HSIL était confirmé sur la pièce de conisation finale dans 75% des cas, ce qui rejoint à peu près les données de la littérature qui suggèrent que, pour les équipes les plus entraînées, le diagnostic cytologique de HSIL est confirmé histologiquement dans 80 à 92% des cas (175,176).

Ceci rejoint également les données d'un travail mené par F.Boman et al. en 2004 analysant la correspondance histologique des frottis cervico-vaginaux

---

déTECTANT un cancer ou une lésion de haut grade, qui a montré que le diagnostic de HSIL ou cancer était confirmé histologiquement dans 86,6% des cas (177).

- Tous les cas de LSIL étaient revenus en faveur d'une lésion de haut grade, ce qui reflète également la sensibilité diminuée de la cytologie au seuil des LSIL par rapport aux HSIL, sans qu'on puisse tirer une conclusion du fait de la taille très faible de l'échantillon.

Pour les corrélations cyto-histologiques sur la pièce de conisation, on n'a pas mis de relation statistiquement significative entre la cytologie et l'anatomopathologie finale, situation qui reste expliquée par la faible taille de notre échantillon si on se compare à d'autres séries de la littérature :

Diagnostic cytologique présumé	Nombre de cas total	Résultat histologique final sur pièce de conisation		P	Nombre de cas total	Résultat histologique final sur pièce de conisation			P
		Lésions de bas grade	Lésions de haut grade+ Cancer			Normal	Lésions de bas grade	Lésions de haut grade+ Cancer	
	19	3	13	>0.05	385	58	28	299	≤0,0001
HSIL	3	0 (0%)	3 (100%)		167	11 (6,6%)	9 (5,4%)	147 (88%)	
LSIL	4	0 (0%)	4 (100%)		119	23 (19,3%)	16 (13,4%)	80 (67,2%)	
ASC-US	6	1 (16,7%)	5 (83,4%)		57	13 (22,8%)	2 (3,5%)	42 (73,7%)	
ASC-H	2	1 (50%)	1 (50%)		42	11 (26,2%)	1 (2,4%)	30 (71,4%)	
Inflammatoire	3	1 (33,3%)	2 (66,6%)		-	-	-	-	
Normal	1	0 (0%)	1 (100%)		-	-	-	-	

Tableau 31 : Récapitulatif de la concordance anatomopathologique des différentes anomalies cytologiques dans notre série et dans la série de D.Elbahja -notre série-série Elbahja (142)

Un pourcentage de 20,8% de lésions de bas grade sur la pièce de conisation s'avère important puisque, malgré l'efficacité de la conisation, elle reste un traitement agressif du fait des complications gynécologiques et obstétricales auxquelles elle expose, d'autant plus que 62,5% de nos patientes étaient des paucipares, ce qui compromet leur avenir obstétrical.

En analysant la correspondance cytologique et histologique des lésions de bas grade retenues sur la conisation, on remarque qu'aucune de ces lésions n'avait un diagnostic cytologique jugé de haut grade, par contre toutes les biopsies étaient en faveur d'une lésion de haut grade :

Résultat anatomopathologique final de la conisation	Résultat cytologique	Nombre de cas	Résultat histologique de la biopsie		Nombre de cas
CIN1 (5 cas : 20,8%)	Inflammatoire	1	Lésions de bas grade	CIN1	0
	ASC-US	1			
	ASC-H	1	Lésions de haut grade	CIN2	2
	FCV non fait	2		CIN3	3

Tableau 32 : Correspondance cytologique et histologique des lésions de bas grade diagnostiquées sur la pièce de conisation

Ainsi toutes les CIN de bas grade sur la conisation étaient jugées de haut grade sur la biopsie cervicale, ce qui ne remet pas en cause notre attitude thérapeutique.

## Iconographie de notre série

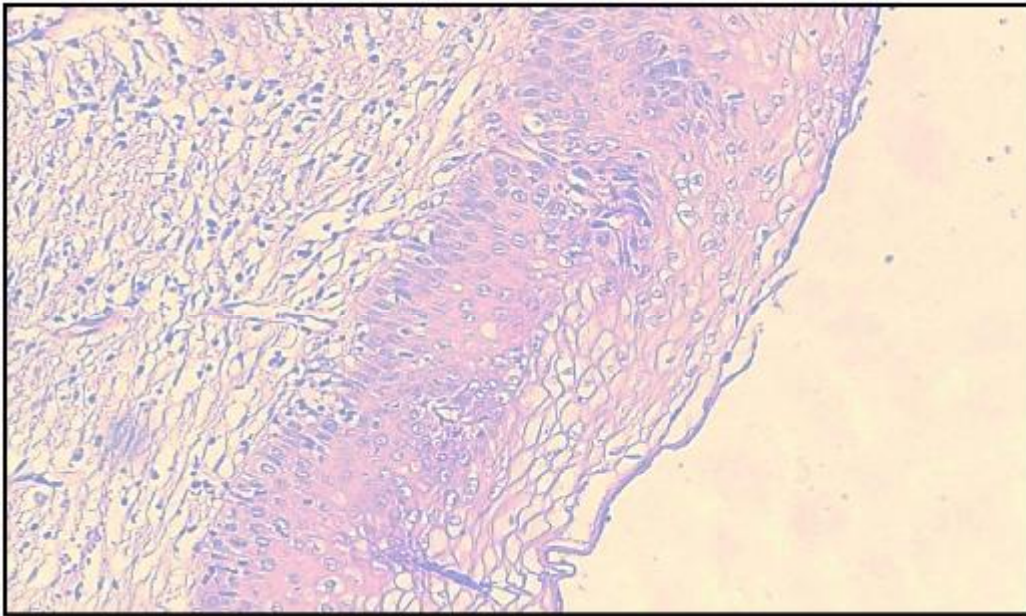


Figure 64 : Lésion de bas grade (CIN1) (HES x 20): muqueuse malpighienne présentant une désorganisation architecturale et des atypies limitées au 1/3 inférieur de la hauteur muqueuse (103)

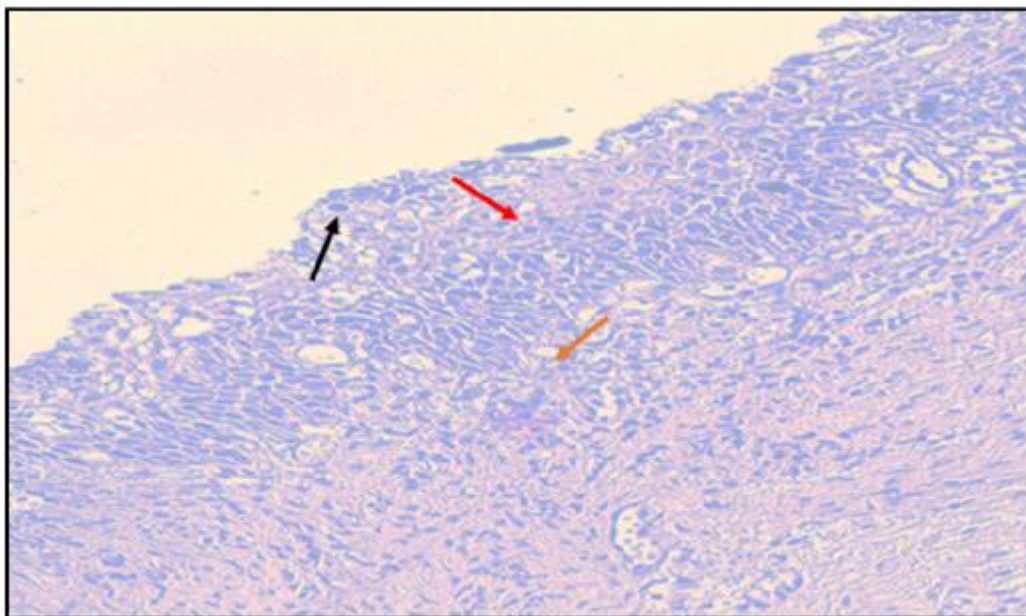


Figure 65 : Lésion de haut grade (CIN2) (HES x 20): muqueuse malpighienne présentant une désorganisation architecturale et des atypies limitées au 2/3 inférieure de la hauteur épithéliale (flèche rouge), koïlocytes (flèche noire) (103)

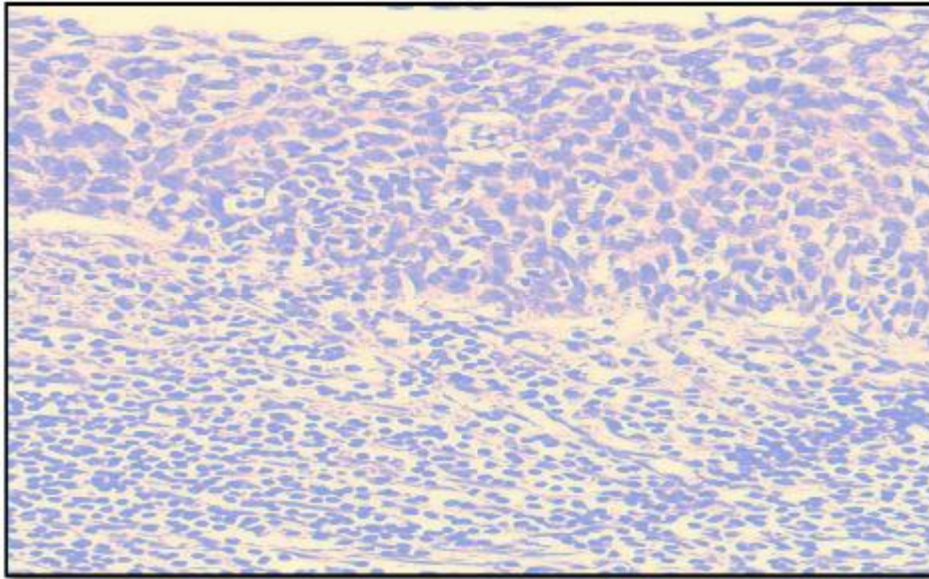


Figure 66 : Lésion de haut grade (CIN3) (HES x 20): muqueuse malpighienne présentant une désorganisation architecturale et des atypies étendues à toute la hauteur épithéliale (103)

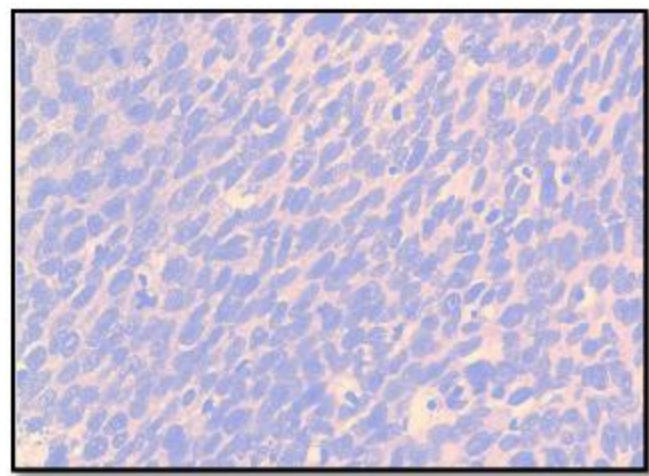
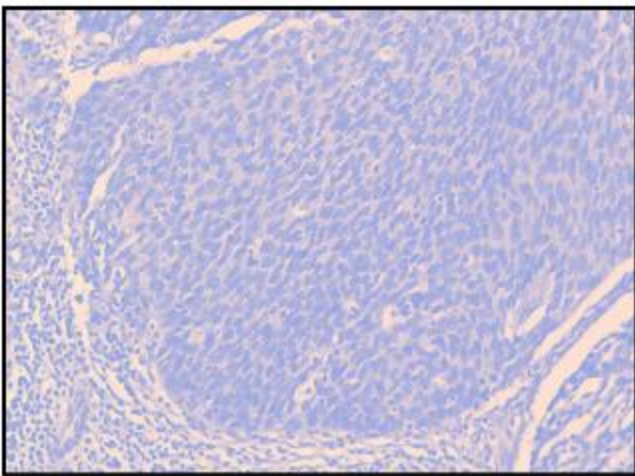


Figure 67 : Lésion de haut grade (CIN3) (HES x 40): muqueuse malpighienne présentant une désorganisation architecturale, des atypies et des mitoses étendues à toute la hauteur épithéliale (103)

## V. Suivi post-thérapeutique :

### 1- Intérêt du suivi post-thérapeutique :

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

C'est pour cette raison qu'un suivi spécifique est préconisé afin de dépister les lésions résiduelles (traitement incomplet) et les récurrences (reprise du processus lésionnel après traitement complet) dont le risque est plus élevé et prolongé (5 fois plus important que la population générale et prolongé au-delà de 25 ans) (178,179).

Ainsi le suivi doit-il être :

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

### 2- Moyens :

#### 2-1 Frottis-cervico-vaginal :

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

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

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

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

## 2-2 Test au papillomavirus humain :

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

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

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

Dans une étude menée par D.Riethmullera et al. (178) évaluant l'apport du test HPV dans le suivi post-thérapeutique de 386 patientes conisées pour lésion cervicale de haut grade dans un même centre et suivies sur une période de 80 mois, la sensibilité du test HPV pour le dépistage des lésions résiduelles et des récurrences a

été de 100%, celle de la cytologie était de 72% alors que celle de l'analyse histologique des berges n'atteignait que 67%. La valeur prédictive négative d'un test HPV négatif associé à une cytologie normale était de 100%.

### 2-3 Colposcopie:

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

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

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

### 3- Modalités :

- Un premier contrôle entre trois et six mois associant frottis et test HPV. (à trois mois on augmentera la compliance à la surveillance mais on s'exposera à un plus fort taux de faux positifs) (179),
- En cas de positivité d'un des deux tests ou des deux tests, une colposcopie est nécessaire (179),
- Des biopsies dirigées et/ou un curetage endocervical sont à faire selon l'aspect colposcopique et la situation de la jonction pavimonto-cylindrique (179).

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

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

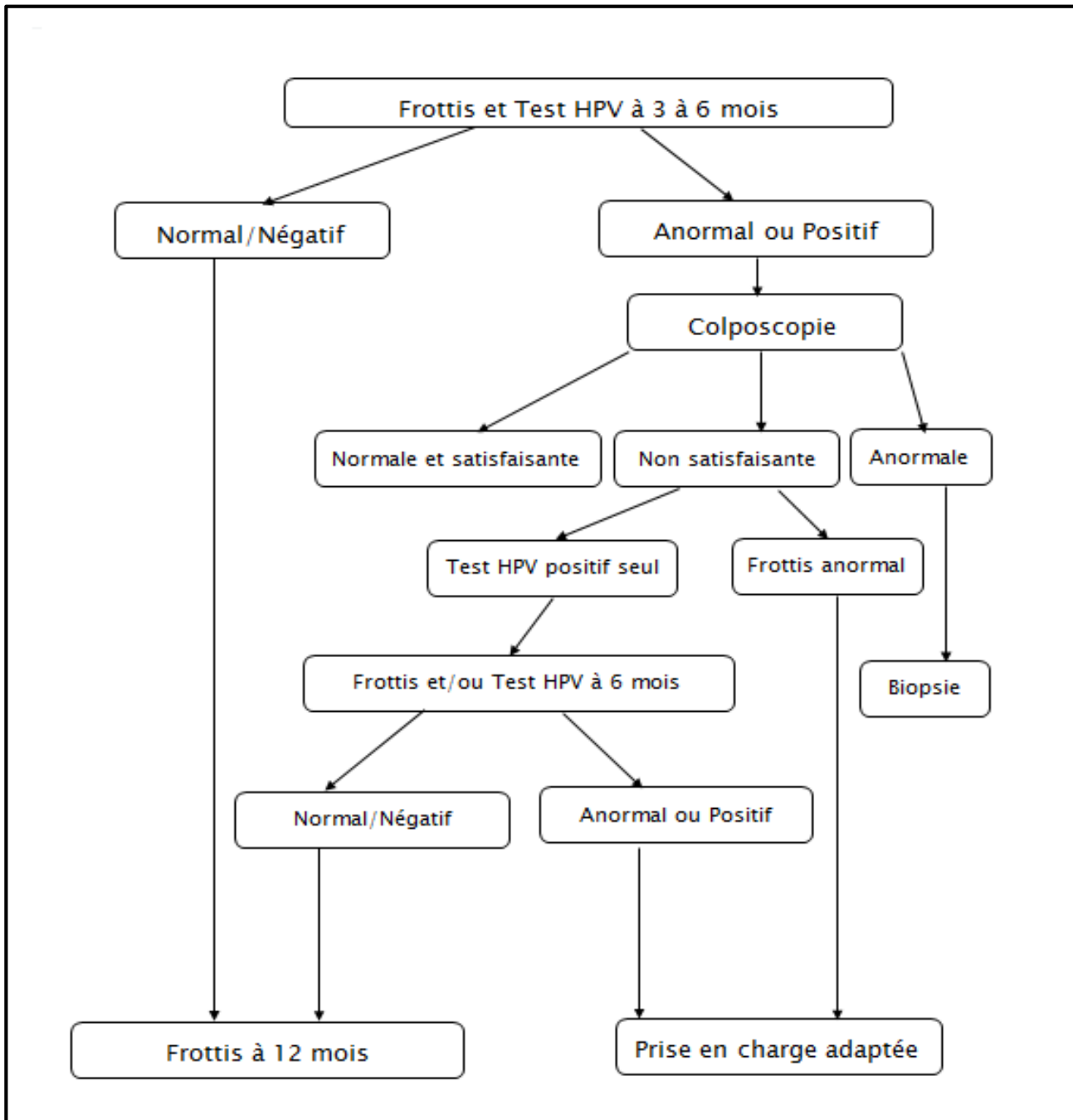


Figure 68 : Arbre décisionnel de la surveillance post-thérapeutique après conisation pour lésion de haut grade (à l'exclusion des adénocarcinomes in situ) (179)

Dans notre formation, les modalités du suivi post-thérapeutique sont basées sur le FCV et la colposcopie, le test HPV n'étant pas disponible. Le rythme du suivi était fixé à 6 mois pour toutes les patientes.

Le premier examen réalisé dans le cadre du suivi était le frottis cervico-vaginal ou le frottis de la tranche vaginale en cas d'hystérectomie, suivi en cas d'anomalie d'une colposcopie avec ou sans biopsies.

Trois patientes étaient perdues de vue immédiatement après la conisation, il s'agissait d'un cas où le résultat histologique était revenu normal, et de deux cas où le résultat histologique était en faveur d'une lésion de haut grade.

Cinq patientes avaient adhéré partiellement au suivi, ceci pourrait être attribuée au résultat rassurant du premier FCV de contrôle : les résultats étaient normaux dans 2 cas, inflammatoires dans 2 cas et en faveur d'une LSIL dans 1 cas.

Pour le reste des patientes (7 patientes), l'adhérence au suivi était parfaite, le premier examen de contrôle était le FCV qui était revenu normal dans 3 cas et inflammatoire dans 4 cas. Le délai de réalisation de ce premier FCV était de 6,7 mois en moyenne.

Deux patientes avaient récidivé sous forme d'une lésion de bas grade (CIN1) :

- La première était une patiente bien adhérente au suivi qui avait présenté une lésion de bas grade sur la biopsie cervicale 1 an et demi après la conisation, l'attitude était une simple surveillance avec régression de la lésion lors des contrôles ultérieurs.
- La deuxième avait présenté une lésion de bas grade sur le FCV de contrôle puis elle a été perdue de vue.

## IV. Prévention du cancer du col utérin :

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

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

### 1- La prévention primaire:

#### 1-1 Information, éducation et communication :

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

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

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

#### 1-3 La vaccination prophylactique :

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

La présence d'anticorps neutralisant sur le site au moment de l'exposition à l'HPV pourrait constituer un mécanisme important dans la protection conférée par la vaccination prophylactique, mais le mécanisme de protection n'est pas complètement élucidé (2).

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

- L'un est bivalent, Cervarix® : dirigé contre les papillomavirus humains de génotypes 16 et 18 et développé par le laboratoire Glaxo-Smith-Kline depuis 2007 (184).
- L'autre est quadrivalent, Gardasil® : dirigé contre les papillomavirus humains de génotypes 6, 11, 16 et 18, développé par le laboratoire Merck et commercialisé et distribué en Europe par le laboratoire Sanofi-Pasteur MSD depuis 2006 (184).

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

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

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

#### Le schéma vaccinal :

En avril 2013, le Haut Conseil de la sante publique a modifié le calendrier vaccinal : il recommande la vaccination contre le papillomavirus humain des jeunes

filles âgées de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans révolus chez celles qui n'ont pas été vaccinées (187).

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

- ✓ Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire (deltoïde ou région antéro-latérale supérieure de la cuisse).
- ✓ Les trois doses doivent être administrées en moins de 1 an. La nécessité d' une dose de rappel n' a pas été établie.
- ✓ Si un autre schéma de vaccination s' avère nécessaire, la deuxième dose doit être administrée au moins 1 mois après la première, et la troisième dose au moins 3 mois après la deuxième.
- ✓ Chez la femme enceinte: en raison de l' incertitude sur le risque fœtal au cours de la grossesse, il faudra donc s' assurer de l' absence de grossesse avant de commencer la vaccination.
- ✓ En cas d'administration concomitante du vaccin contre le papillomavirus humain avec un autre vaccin (en dehors du vaccin contre l' hépatite B), une interaction peut être possible.
- ✓ Chez les personnes immunodéprimées, qui sont à haut risque d' infection évolutive à papillomavirus humain, l' immunogénicité est méconnue (187).

## 2- La prévention secondaire:

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

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

### 1 - Organisation des activités du dépistage :

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

Le dépistage individuel reste insuffisant, ce que prouve le nombre limité des lésions de haut grade recrutées dans notre formation sur une période de 5 ans. Ainsi faut-il instaurer un programme de dépistage organisé avec une généralisation des centres de dépistage dans tout le pays.

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

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

Nous proposons l'élaboration d'un travail prospectif par collaboration entre le service de Gynécologie-Obstétrique I et le service d'anatomie-pathologique du CHU Hassan II de Fès, basé sur la réalisation d'un FCV pour toutes les patientes consultantes, les colposcopies seraient réalisées en cas d'indication par un sénior expérimenté afin de limiter au maximum les variations inter-observateurs, et l'étude histologique des biopsies cervicales et des pièces opératoires serait effectuée au laboratoire d'anatomie-pathologique du CHU.

## 2- Pour une meilleure approche diagnostique :

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

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

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

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

## 3- Pour une meilleure approche thérapeutique :

Malgré l'efficacité thérapeutique de la conisation, les complications obstétricales auxquelles elle expose doivent être prises en considération lors de l'indication thérapeutique vue que les lésions précancéreuses semblent toucher des femmes de plus en plus jeunes et désireuses de grossesse. Egalement cette technique augmente par la suite le nombre de colposcopies insatisfaisantes compromettant ainsi le suivi post-thérapeutique et rendant la colposcopie plus difficilement réalisable.

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

contrôle colposcopique direct permettant une résection d'un volume parfaitement adapté, généralement inférieur à celui obtenu par conisation. Elle permet également de conserver la possibilité d'un suivi colposcopique ultérieur en limitant le risque de colposcopie insatisfaisante par sténose de l'orifice cervical ou par une JPC endocervicale de type 3.

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

## Conclusion

Au terme de ce travail, nous concluons que les lésions de haut grade du col utérin dont leur rôle de précurseur dans la genèse du cancer invasif est actuellement bien établi, touchent des femmes de plus en plus jeunes et en âge de procréer, ce qui pose plusieurs problèmes à savoir diagnostiques, thérapeutiques et lors du suivi.

Le dépistage, n'étant pas organisé à l'échelle nationale, est toujours laissé soit à l'initiative personnelle de la patiente soit à l'acharnement de son médecin traitant, ainsi plusieurs patientes ne s'adressent-elles aux structures de soins que devant des signes cliniques alarmants, ce qui retarde de plus la prise en charge thérapeutique. Egalement, le FCV qui est le test utilisé en première intention pour le dépistage ne présente ni une sensibilité ni une spécificité parfaites, augmentant ainsi le risque de faux positifs et de faux négatifs.

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

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.

Malgré un traitement bien conduit, les femmes traitées pour lésion de haut grade du col utérin garderaient un risque plus élevé que la population générale de développer ultérieurement un cancer invasif du col utérin, d'où l'intérêt d'un suivi aussi rigoureux, étroit et prolongé.

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

## Résumé

Au Maroc, le cancer du col utérin est un problème de santé publique, c'est le deuxième cancer chez la femme après le cancer du sein, avec près de 2000 nouveaux cas chaque année. Les néoplasies cervicales intra-épithéliales de haut grade (CIN2 et CIN3) sont des lésions précurseurs du cancer du col utérin, leur histoire naturelle fait de ce cancer une pathologie particulièrement accessible au dépistage.

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

L'objectif de notre travail est de montrer le profil épidémiologique des patientes traitées pour lésion cervicale de haut grade, les modalités du diagnostic, la recherche de la corrélation entre la cytologie et l'histologie aussi bien sur la biopsie cervicale que sur la pièce de conisation ainsi que la prise en charge thérapeutique.

Notre étude est une analyse rétrospective de 24 cas de CIN de haut grade, recrutées et prises en charge au sein du service de Gynécologie-Obstétrique I du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 5 ans allant du Janvier 2011 au Septembre 2015.

La moyenne d'âge de nos patientes était de 46,08 ans avec des extrêmes de 28 et 60 ans. La moitié des patientes étaient des paucigestes (50%) et 41,7% étaient des multigestes. 62,5% étaient des paucipares et 25% étaient des multipares.

66% des patientes étaient symptomatiques, avec une symptomatologie faite de métrorragies dans 48% des cas, de leucorrhées dans 29% des cas, de douleurs pelviennes dans 19% des cas et de dyspareunie dans 4% des cas.

L'étude cytologique par FCV avait montré une prédominance des lésions type ASC-US (32%), suivies des HSIL (21%), puis des LSIL (16%) et des lésions inflammatoires (16%), alors que les frottis en faveur de lésion type ASC-H ne représentaient que 10% des cas.

La classification colposcopique a posteriori a mis en évidence 50% des TAG1. L'étude histologique sur biopsie colpoguidée avait montré une prédominance des lésions de haut grade (CIN2+CIN3) qui représentaient 95,8% des cas. Les lésions de bas grade (CIN1) ne représentaient que 4,2% des cas.

Un traitement conservateur par conisation a été envisagé chez toutes les patientes. 22 conisations ont été réalisées au bistouri froid, alors que 2 uniquement ont été réalisées à l'anse diathermique. L'étude anatomopathologique finale avait montré une prédominance des lésions de haut grade qui représentaient 58,3% des cas, les lésions de bas grade représentaient 20,8% des cas, les cancers représentaient 16,7% des cas alors qu'un résultat normal a été retrouvé dans 4,2% des cas.

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

## Abstract

In Morocco, the cervical cancer is a public health problem, it is the second most common cancer in women after breast cancer , with almost 2,000 new cases each year. The high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2 and CIN3) are the precursors of cervical cancer, and these natural history makes it a particularly accessible screening pathology.

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

The objective of our work is to show the epidemiological profile of patients treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia, with the correlation between colposcopic aspects and high-grade lesions of the cervix.

Our study is a retrospective analysis of 24 cases of CIN treated in the service of Gynecology-Obstetrics I of the CHU Hassan II of Fez, during 5 years between January 2011 and September 2015.

The average age of our patients was 46.08 years with extremes of 28 and 60. Half of the patients were of pauci gestures (50%) and 41,7% were multigestures. 62,5% were paucipares and 25% were multipares. According hormonal status: 41.7% are postmenopausal, while 58.3 % are not menopausal. The concept of taking oral contraception was found in 46 % of cases.

66 % of patients were symptomatic, with metrorrhagia in 48% of cases, leucorrhoea in 29 % of cases, pelvic pain in 19 % of cases and dyspareunia in 4 % of cases.

The cytological study with FCV showed a predominance of lesions type ASC-US (32%), followed by HSIL (21%), and LSIL (16%) and inflammatory lesions (16%), while for smear lesion ASC-H types represented only 10% of cases.

The colposcopic examination showed a predominance of atypical transformation grade 1 (TAG1) (50 %). The histological study showed a prevalence of high-grade lesions accounted for 95,8 % of cases. Whereas the low-grade lesions (CIN1) represented 4,2% of cases.

A conservative treatment was envisaged by cone biopsy in all cases. 22 conizations were performed with a cold knife , while only 2 were performed with a large loop excision. The final histological study showed a predominance of high-grade lesions, which represented 58,3% of cases, low-grade lesions accounted for 20,8 % of cases, cancer accounted for 16,7 % of cases while a normal result was found in 4,2% of cases.

## ملخص

يعتبر سرطان عنق الرحم مشكلة صحية عامة في المغرب، وهو ثاني أكثر أنواع السرطان شيوعاً لدى النساء بعد سرطان الثدي، مع ما يقرب من 2000 حالة جديدة لكل عام. وتعتبر الأورام الخلية الظهلية من الدرجة 2 و 3 أفكت قبل سوطاً نيةً امتياز يجعل تليخظور ها الطبيعي من سرطان عنق الرحم مرضاً قابلاً للكشف القبلي.

ترتكز لوقاية نوية من سرطان عنق الرحم على الكشف القبلي، التشخيص وعلاج الأورام الخلية الظهلية، مع متابعة بعلاج جيمة ناسبة.

الهدف من هذا هو إظهار الخصائص وبأينة لمريضات للاتي يعانين من أورام الخلية الظهلية من الدرجة 2 و 3، مع دراسة مدى الارتباط بين نتائج اختبار المهبلي هذه الأورام.

عملنا عبارة عن دراسة وصفية استعادية، تم 24 حالة من الأورام الخلية الظهلية من الدرجة 2 و 3، تم استقبالها وعلاجها بصدحة طلب نساءنا لتوليها بالمستشفى على الجامعي الحليل ثانياً بفلس، وذلك في دقةرها 5 نونبر 2011 إلى 5 نونبر 2015.

متوسط عمرا لمريضاتنا هو 46.08 عاماً، حيث تراوحت الأعمار بين 28 سنة وما أقصاه 60 سنة. نصفا لمريضاتنا هن من قليات الحمل و 41.7 % هن من متكررات الحمل. لمريضاتنا من قليات اللولاء 62.5 % ومتكررات اللولاء 37.5 %، ووفقا للوضع الهرموني: 41.7 % من بعد سن اللولاء، في حين أن 58.3 % قبل سن اللولاء. 46 % من لمريضاتنا كن يستعملن وسائل منع الحمل عن طريق اللولاء.

66 % من لمريضاتنا كن يعانين من لمرض، مع نزيف رحمي في 48 % من الحالات، الإفرازات المهبلية في 29 % من الحالات، آلام الحوض في 19 % من الحالات و عسول جماع في 4 % من الحالات.

أظهرت نتائجنا لولية بمسحلتنا عنق الرحم زيادة الأفة من نوع ASC-US معدل 32 %، متبوعة بالأفة من نوع HSIL بمعدل 21 %، ثم الأفة من نوع LSIL بمعدل 16 %، ثم الأفة لتهابية بمعدل 16 %، في حين سجلت أفة من نوع ASC-H في 10 %.

التنظير لمهبطي أظهبسببا دظ لتحول الغاض من المصنف 1(50%). و أظهرت دراسة نسبية تغلبة الأور لم اخل اظهرية لهذا درجة 2 و 3 و هو ميامثل 95.8 % من الحالات، أما الأور لم اخل اظهرية من الدرجة 1 تفمثل 4.2 % فقط من الحالات.

أجريا لعلاج المحافظ عن طريق الخزعة لمخروطية ل نسبة جميع المريضة. و أظهرت دراسة المرضية نها ئية تغلبة الأور لم اخل اظهرية لهذا درجة 2 و 3 هو ميامثل 58.3 % من الأفت، الأور لم اخل اظهرية لهذا درجة 1مثلت 20.8 % من الحالات، وشكل السوطن 16.7 % من الحالات بما تم العثور على نتيجة طبيعية في 4.2 % من الحالات.

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

## Identité

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

## Circonstances de découverte

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

## Antécédents

ATDC Obstétricaux :

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

ATCD Gynécologiques :

Age du premier rapport sexuel : Précisé  Non précisé

Age du mariage : Précisé  Non précisé

Partenaires multiples : Oui  Non  Non précisé

Statut hormonal : Ménopausée  Non ménopausée

Moyen de contraception : Oui  Type : Œstro-progestative   
 Progestative  Dispositif intra-utérin  Autre   
 Non  Non précisée

Antécédent d'infection génitale : Oui  Documentée  Non documentée   
 Non

Antécédent de lésion intra-épithéliale : Oui  Non

Type : CIN1  CIN2  CIN3

Traitement : Oui  Type du traitement  Non

Antécédent de cancers gynécologiques : Oui  Type  Non

ATCD Médicaux :

ATCD Chirurgicaux :

Habitudes toxiques : Tabagisme : Oui  Actif  Passif   
 Non  Non précisé   
 Autres

Autres :.....

### Diagnostic des néoplasies intra-épithéliales du col utérin

Frottis cervico-vaginal :

Lieu du frottis : CHU HASSAN II  Ailleurs

Type du FCV : Conventionnel  En milieu liquide  Non précisé

Résultat du frottis : Normal  Anormal

Type d'anomalie : Inflammatoire  LSIL  HSIL  ASC-H

ASC-US  Cancer micro-invasif  Cancer invasif  Autre

Typage HPV : Fait  Positif  Négatif

Non fait

Colposcopie : Faite  Non faite

Normale

Anormale  Zone de jonction non vue  TAG1

TAG2  a  b  c  Cancer

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

Biopsie à l'aveugle : Faite  Non faite

#### Histologie

Laboratoire d'histologie : CHU HASSAN II  Ailleurs

Résultats : CIN1  CIN2  CIN3  Cancer micro-invasif

Cancer invasif  Autre

#### Conduite thérapeutique

Prise en charge ambulatoire : Oui  Non

Résection à l'anse diathermique : Oui  Non

Conisation : Au bistouri froid  A l'anse diathermique

Hystérectomie : Oui  Non

#### Anatomie-pathologique

Laboratoire d'anatomie pathologique : CHU HASSAN II  Ailleurs

Résultat de l'anatomie-pathologique : CIN1  CIN2  CIN3

Cancer  Autre Limites d'exérèse : In sano Non in sano  Reprise chirurgicale : Oui  Type Non Concordance Biopsie/Conisation : Oui  Non Biopsie sur-estime  Biopsie sous-estime Relecture anatomopathologique : Oui  Non 

## Complications post-thérapeutiques

Complications peropératoires : Hémorragie  Autres 

Complications à long terme :

Sténose de l'orifice cervical  Fausses couches  Accouchement prématuré 

## Surveillance

Rythme : 3 mois  6 mois  1 an 

Moyens de surveillance :

FCV Colposcopie Typage HPV Adhérence au suivi : Bonne  Partielle  Mauvaise 

## Evolution

Guérison : Oui  Non Récidive des CIN : Type  Traitement Progression vers le cancer du col utérin : Oui  Non

## Annexe 2 : Le système Bethesda 2011 (102)

- Type du prélèvement (conventionnel, phase liquide, ou autre)
- Qualité du prélèvement :
  - Satisfaisant pour l'évaluation (indiquer la présence ou l'absence de cellules endocervicales/de cellules de la zone de jonction et signaler tout autre indicateur de qualité, par exemple : masquage partiel par du sang, une inflammation, etc.)
  - Non satisfaisant pour l'évaluation (préciser la raison).
    - document rejeté et non lu (en donner la raison).
    - document lu et interprété mais non satisfaisant pour l'interprétation des anomalies épithéliales (en donner la raison).
- Catégorie globale (*optionnel*) :
  - Négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne.
  - Autre (concerne exclusivement « la présence de cellules endométriales chez une femme de 40 ans ou plus »).
    - Anomalies des cellules épithéliales : voir le chapitre Interprétation/Résultats (préciser les termes de malpighien ou glandulaire).
- Interprétation — résultats :
  - 1) Négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne (quand il n'y a pas de signes cytologiques évidents de néoplasie, le mentionner dans le chapitre Catégorie globale ci-dessus et/ou dans le chapitre Interprétation/Résultats qu'il y ait ou non des micro-organismes ou d'autres éléments non néoplasiques).
    - *Micro-organismes* :
      - Trichomonas vaginalis.
      - Éléments mycéliens dont la morphologie est compatible avec *Candida spp\**.
      - Modifications de la flore suggérant une vaginose bactérienne.
      - Bactéries dont la morphologie est compatible avec *Actinomyces spp.*
      - Modifications cellulaires compatibles avec le virus Herpès simplex.
    - *Autres éléments non néoplasiques* :
      - Modifications cellulaires réactionnelles associées à : une inflammation (comprenant la réparation simple)/ une radiation/ une DIU.
      - Cellules glandulaires après hystérectomie totale- Atrophie.
  - 2) Autre : cellules endométriales chez une femme de  $\geq 40$  ans. (préciser si « négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne).
  - 3) Anomalies des cellules épithéliales
    - Des cellules malpighiennes* :
      - Cellules malpighiennes atypiques :
        - de signification indéterminée (ASC-US).

- sans pouvoir exclure une LMIEHG (ASC-H).
- Lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade (LMIEBG) : incluant HPV/dysplasie légère/CIN1.
- Lésion malpighienne intra épithéliale de haut grade (LMIEHG) :
  - incluant dysplasie modérée et sévère, CIN2 et CIN3, CIS.
  - avec des éléments faisant suspecter une invasion.
- Carcinome épidermoïde.

*Des cellules glandulaires :*

- Atypiques SAP\*\* : • cellules endocervicales SAP • cellules endométriales SAP.
- cellules glandulaires SAP.
- Atypiques en faveur d'une néoplasie :
  - cellules endocervicales en faveur d'une néoplasie.
  - cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie.
- Adénocarcinome endocervical in situ.
- Adénocarcinome : endocervical/endométrial/extra-utérin/SAP.

4) Autres néoplasies malignes (préciser)

- Notes informatives et suggestions (*optionnel*)

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

- Contrôle par une technique de lecture automatisée (si oui, indiquer laquelle et ses résultats).
- Tests complémentaires : (donner une brève description de la méthode et expliciter les résultats en les corrélant au résultat du frottis cervico-utérin de telle sorte qu'ils soient facilement compréhensibles pour le clinicien).
- *Quelques explications :*

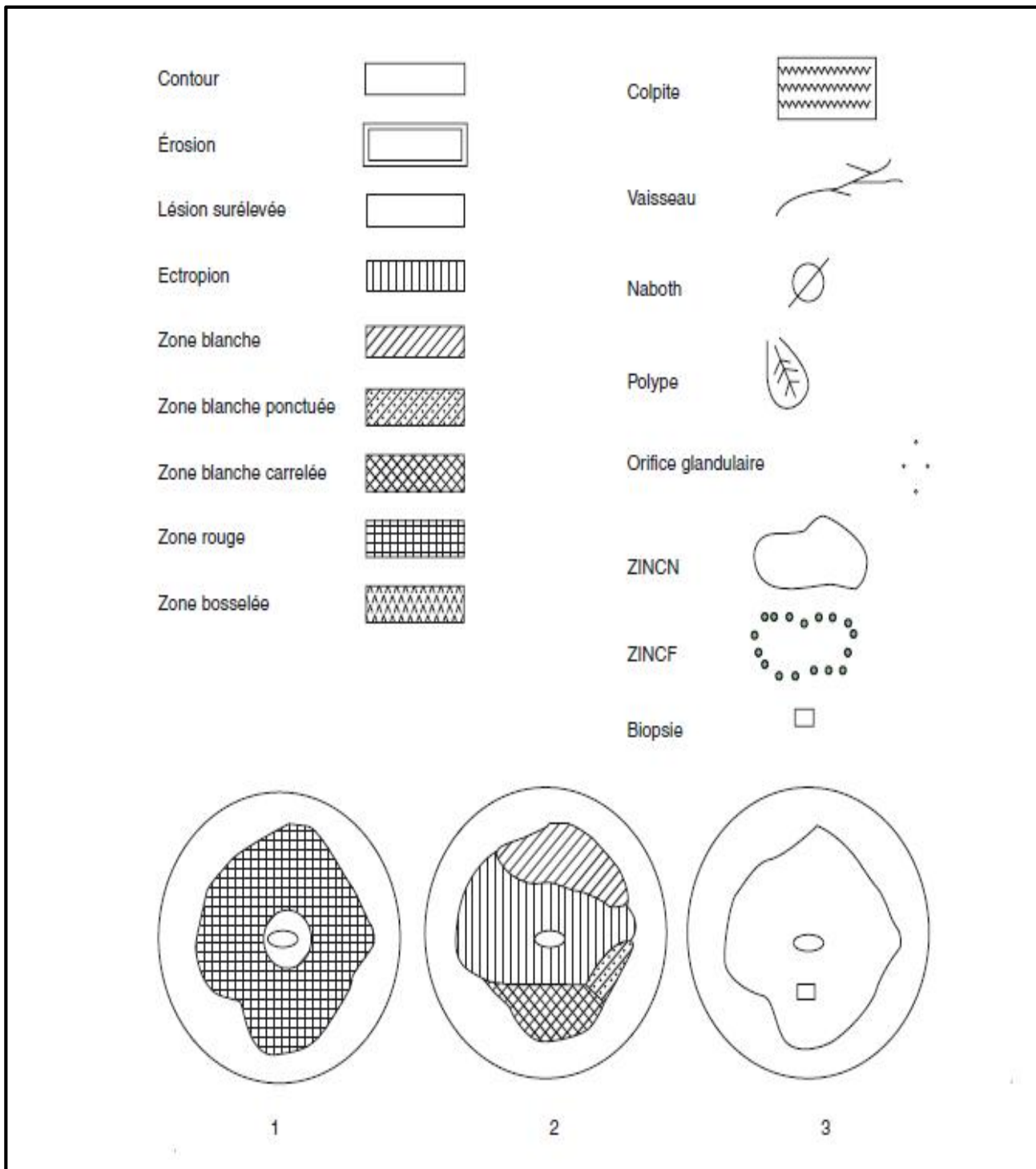
*Le chapitre interprétation/résultats qui comporte les micro-organismes et les autres éléments non néoplasiques se rapporte intégralement à la catégorie « négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne ».*

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

Tout le chapitre des « *anomalies des cellules épithéliales* » se rapporte à la catégorie du même intitulé.

Un frottis est non satisfaisant si le prélèvement n'a pu être examiné (ex : lames cassées) ou s'il comporte moins de 8000 à 12000 cellules malpighiennes pour le frottis conventionnel et moins de 5000 cellules malpighiennes pour le LBC. Il n'y a plus de catégorie « satisfaisant mais limité par... » dans le TBS 2001.

### Annexe 3 : le schéma colposcopique (124)



# Références

- 
- (1) A. Saadi, M.A. Tazi, A. Er-raki, N. Benjaafar, N. Bennani Mechida, M. Mrabet, R. Razine. Analyse de survie au cancer du col de l'utérus à Rabat (Maroc) de 2005 à 2008. Doi : 10.1016/j.respe.2015.03.107. © 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.
  - (2) J. J. Baldauf, Averous G, Baulon E, Thoma V, Talha-Vautravers A, Sananes N, et al. Néoplasies intra-épithéliales du col. Encyclopédie Médico-chirurgicale : Gynécologie 2013;8(2):1-21 [Article 597-A-10].
  - (3) C. BERGERON. HPV et cancer : classification des lésions. Revue francophone des laboratoires. Septembre – Octobre 2008 : N° 405.
  - (4) Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 131-3.
  - (5) J.-J. Baldauf, E. Baulon, V.Thoma, A.-S.Woronoff, C.Y.Akladios. Conséquences obstétricales des conisations à l'anse diathermique et facteurs aggravants. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2013) 42, 534—540
  - (6) J. -W.SELLORS, R. SANKARANARAYANAN. Colposcopie et traitement des CIN. Chapitre I : Introduction à l'anatomie du col utérin. © CIRC 2015 (Centre International de Recherche sur le Cancer).
  - (7) [www.medecine-et-sante.com/anatomie](http://www.medecine-et-sante.com/anatomie)
  - (8) Lutte contre le cancer du col de l'utérus : Guide des pratiques essentielles. OMS – 2007. [http : // www.who.int / publication / fr. /](http://www.who.int/publication/fr/)
  - (9) SEYDOU TRAORE. Le dépistage des CIN par l'inspection visuelle à l'acide acétique et du Lugol : à propos de 4632 femmes dépistées dans le district de Bamako. Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odontostomatologie. Thèse année: 2004-2005
  - (10) Métaplasie et CIN de haut grade : Difficultés diagnostiques. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*. Volume 30, Issue 11, November 2002, Pages 845-849
  - (11) Mlle Souad KESSABI. Prévention du cancer du col utérin : Dépistage et Prise en Charge des néoplasies intra-épithéliales du col utérin. FMP Rabat ANNEE: 2009 THESE N°: 37.
  - (12) J. J. BALDAUF, D. HAMID, J. RITTER ET P. WALTER. Néoplasies intra-épithéliales du col. Encyclopédie Médico-chirurgicale : Gynécologie, 597-A-10, 2003, 20 p.
  - (13) Baseman et Koutsky, 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology* 2005, vol. 32, Suppl 1, p: S16-24
  - (14) Monsonogo, 1988. Dysplasies du col utérin et Papillomavirus humains. Maloine, ISBN: 2-224-01805-1, 978-2-224-01805-4. 181pages

- 
- (15) F. Denis, S. Hantz, S. Alain. Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus. Service de bactériologie-virologie-hygiène, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France. Reçu le 18 janvier 2008 ; accepté le 4 février 2008, Disponible sur Internet le 15 avril 2008
  - (16) Muñoz N., Castellsagué X., de Gonzalez AB., & Gissmann L. (2006). Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 24 Suppl 3: S3/1-10.
  - (17) Alain S, Hantz S, & Denis F. (2010). Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 13 (1).
  - (18) Monsonego J. (2006). Infections à papillomavirus. Etat des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer, 2006, 236 p.
  - (19) Denis F. (1999). Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. John Libbey Eurotext, Paris. 461 pages. ISBN : 2-7420-0195-6.
  - (20) Castellsague X, Schneider A, Kaufman AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age : key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : S15-23.
  - (21) Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2645-54.
  - (22) Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses : novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Virol* 2009 ; 19 : 97-113.
  - (23) J. MONSONEGO. Prévention du cancer du col utérin (I) : apport du dépistage, récents progrès et perspectives. *Presse Méd.* 2007 ; 36 : 92-111.
  - (24) J. MONSONEGO. Prévention du cancer du col utérin (II) : vaccination HPV prophylactique, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux. *Presse médicale* 2007 ; 36 : 640-66.
  - (25) Moscicki AB, Ma Y, Jonte J, Miller-Benningfield S, Hanson E, Jay J, et al. The role of sexual behavior and human papillomavirus persistence in predicting repeated infections with new human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ; 19 : 2055-65).
  - (26) 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) Trottier H, Mahmud S, Prado JC, Sobrinho JS, Costa MC, Rohan TE, et al. Type-specific duration of human papillomavirus infection : implications for human papillomavirus screening and vaccination. *J Infect Dis* 2008 ; 197 : 1436-47.

- 
- (28) Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw KL, Barr E. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women : an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 ;16 :709-15
- (29) Stanley MA. Prognostic factors and new therapeutic approaches to cervical cancer. *Virus Res* 2002 ; 89 :241-8.
- (30) Yugawa T, Kiyono T. Molecular basis of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomavirus. *Virus* 2008 ; 58 :141-54.
- (31) Qi Z, Xu X, Zhang B, Li Y, Liu J, Chen S, et al. Effect of simultaneous silencing of HPV-18 E6 and E7 on inducing apoptosis in HeLa cells. *Biochem Cell Biol* 2010 ;88 :697-704.
- (32) Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 131-3.
- (33) J. -W.SELLORS, R. SANKARANARAYANAN. Colposcopie et traitement des CIN. Chapitre II: Introduction à la néoplasie cervicale intra-épithéliale. © CIRC 2015 (Centre International de Recherche sur le Cancer).
- (34) Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, et al. P16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnostic of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002 ;26 :1389-99.
- (35) P. DROUIN, M. FORTIER, G. KREPAT, S. INHABER. Lignes directrices pour les programmes de dépistage du cancer du col utérin au Canada. Société des gynécologues oncologues du Canada. <http://www.phasc.aspc.gc>.
- (36) Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda system : terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002 ;287 :2114-9.
- (37) Bibbo M, Klump WJ, DeCecco J, Kovatich AJ. Procedure for immunocytochemical detection of p16INK4a antigen in thin-layer, liquid-based specimens. *Acta Cytol* 2002 ;46 :25-9
- (38) Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Gilioli E, et al. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists : data from histology reviews from a multicenter randomized study. *Am J Clin Pathol* 2009 ; 132 :125-32.
- (39) Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2010 ;133 :395-406.
- (40) Horn LC, Reichert A, Oster A, Arndal SF, Trunk MJ, Ridder R, et al. Immunostaining for p16INK4a used as a conjunctive tool improves interobserver agreement of the histologic diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2008 ;32 :502-12

- 
- (41) Ordi J, Garcia S, del Pino M, Landolfi S, Alonso I, Quinto L, et al. P16INK4a immunostaining identifies occult CIN lesions in HPV-positive women. *Int J Gynecol Pathol* 2009 ;28 :90-7
- (42) Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. Overexpression of P16INK 4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001 ;92 :276-84
- (43) Selvaggi SM. Implications of low diagnostic reproducibility of cervical cytologic and histologic diagnoses. *JAMA* 2001 ; 285 : 1506-1508.
- (44) Stoler MH, Schiffman M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001 ; 285 : 1500-1505
- (45) Blohmer JU, Schmalisch G, Klette I, Grineisen Y, Kohls A, Guski Hetal. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin, Germany. *ActaCytol*1999;43:195-200
- (46) Pearson SE, Whittaker J, Ireland D, Monaghan JM. Invasive cancer of the cervix after laser treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1989 ; 96 : 486-488.
- (47) Sigurdsson K. Trends in cervical intra-epithelial neoplasia in Iceland through1995: evaluation of targeted age groups and screening intervals. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 ; 78 : 486-492
- (48) Feldman JG, Chirgwin K, Dehovitz JA. The association of smoking and risk of condyloma acuminatum in women. *Obstet Gynecol*1997;89:346-350
- (49) Edelman M, Fox AS, Alderman EM, Neal W, Shapiro A, Silver E Jetal. Cervical Papanicolaou smear abnormalities in innercity Bronx adolescents: prevalence, progression, and immunomodifiers. *Cancer*1999;87:184-189
- (50) A. JAMAL, J.A.ALMAGHRABI. Profil of Pap smear cytology in the Western region of Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* 2003; 11: 1225-29.
- (51) B.J. LANCASTER, L. BANACH, T. LEKALAKALA, I. MANDIWANER. Carcinoma of the uterine cervix. Results of Ka-Ngwane Screening programme and comparison between the results obtained from. Urban and other unscreened rural communities. *East Afr. Nord J* 1999; 2: 101-04.
- (52) P. CLAEYS, H. DE VUYST, G. MZENGE, J. SANDE, V. DHONDT, M.TEMMERMAN. Integration of cervical screening in family planning clinics. *Int. J. Genecol Obstet* 2003; 81: 103-08.
- (53) P.J. THISTLE, ZM, CHIRENJE. Cervical cancer Screening in a rural population of Zimbabwe. *Cent. Afr. J. Med.* 1997; 9: 246-50.

- 
- (54) Arthur N'Golet, Brigitte Rachel Koutoupot, Lamine Lubuélé, Donatien Moukassa, Symphorien Edgard Etoke. Les néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) à Brazzaville, Congo. Analyse de situation. *Annales de Pathologie*, 2004; 24 : 324-8.
- (55) J. MONSONEGO. Prévention du cancer du col utérin (I) : apport du dépistage, récents progrès et perspectives. *Presse Méd.* 2007 ; 36 : 92-111.
- (56) Incidence des cancers à Rabat 2006-2008. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies/ Conseil du registre du cancer de Rabat. Juin 2012.
- (57) N. El Gnaoui, R. Saïle, H. Benomar. Le frottis cervico-vaginal un test incontournable dans le dépistage des lésions du col de l'utérus. Reçu le 7 mai 2009, accepté le 9 juin 2009. ©Springer-Verlag France 2010. *J. Afr. Cancer* (2010) 2:9-13 DOI 10.1007/s12558-009-0049-5
- (58) Arthur N'Golet, Brigitte Rachel Koutoupot, Lamine Lubuélé, Donatien Moukassa, Symphorien Edgard Etoke. Les néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) à Brazzaville, Congo. Analyse de situation. *Annales de Pathologie*, 2004; 24 : 324-8.
- (59) Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 131-3.
- (60) J.-J. Baldauf, M. Fender, C. Youssef Azer Akladios, M. Velten. Le dépistage pécoce du cancer du col est-il justifié ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39 (2011) 358-363. Elsevier Masson. Tous droits réservés.
- (61) Munoz N, Jacquard AC. What should be known for the introduction of an HPV vaccine? *Presse Med* 2008;37:1377-90.
- (62) Herbert A, Holdsworth G, Kubba AA. Cervical screening: why young women should be encouraged to be screened. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2008;34:21-5.
- (63) M.-A. BENHMIDOUNE, M. AÏTERRAÏSE, N. DERHEM, H. RIDA, Y. ELKHOLTI, AÏTAHRI. Le dépistage du cancer du col utérin au Maroc : à travers une campagne de dépistage de masse réalisé dans la région de Rhamnas. *Posters/ Cancer/ Radiothérapie* ; 12 (2008) : 713-753.
- (64) Dillner J. Monitoring HPV types in the general female population in the nordis countries. In : 26th International Papillomavirus Conference, Montreal, 2010.
- (65) 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.

- 
- (66) N. ELGNAOUI, B. GAZZAZ, M. KHYATI, N. BENCHAKROUN, A. BENIDDER, M. HASSAR ET AL. Rôle des papillomavirus humains (HPV) dans le cancer du col utérin au Maroc et facteurs associés. *Journal Biologie et Santé de Casablanca (JBS 2004)* ; Décembre 2004 : 15-16
- (67) Dr Diouri Mohamed Khalil. Dépistage du cancer du col utérin aux préfectures de rabat et Skhirat-Temara : état des lieux et perspectives. Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de maitrise en administration sanitaire et sante publique option : sante publique. JUILLET 2008
- (68) Bornstein J, Rahat MA, Abramovici H. Etiology of cervical cancer: current concepts. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50:146-54.
- (69) Cox JT. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia : the role of human papillomavirus. *Clin Obstet Gynaecol* 1995; 9 :1-37.
- (70) Crum CP, Nuovo GJ. Epidemiology, pathogenesis, and natural history of papillomavirus-related neoplasia. In : *Genital papillomavirus and related neoplasms*. New York : Raven Press, 1991:64-87.
- (71) C. FOSSAT. Les autres facteurs de risque du cancer du col utérin. *Med scaps Women Health*. <http://www.gynweb.com>.
- (72) J. SHERNIS, E. WELLS, V. TSU, A. BISHOP. Prévention du cancer du col. *Reproduction Health Mathers*. 1995, 6 : 60-71.
- (73) J.-R. GIRAUD, J. COIFFIC, P. POULAIN, J. KERISIT. Intérêt de la recherche des néoplasies intra-épithéliales du col utérin chez la femme traitée pour annexite. *J. Gynécologie Obstétrique Biologie Reproduction*. 1997 ; 26 : 798-803.
- (74) Brémond A. Facteurs de risque de cancer du col utérin. In : Blanc B. *Histoire naturelle du cancer du col utérin*. Paris : Arnette, 1993:59-65.
- (75) B.R.SOUDRE.A.LAMIEN, B. KONE, M. SAMON, B. SAKARDE. Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin au Burkina-Faso : Etude cytologique réalisée dans 2 provinces (Oudalan, Séno). *Médecine d'Afrique Noire* : 1992, 39 (12).
- (76) N. EL AARJI, Les cancers du col utérins (à propos de 172 cas). Thèse en médecine ; 2006, N° 17. Fmp. Casablanca.
- (77) WHO Collaborative Study Of Neoplasia And Steroid Contraceptives. Invasive squamous-cell cervical carcinoma and combined oral contraceptives : results from a multi-national study. *Int J Cancer* 1993 ; 55 : 228-236
- (78) Coker AL, Sanders LC, Bond SM, Gerasimova T, Pirisi L. Hormonal and barrier methods of contraception, oncogenic human papillomaviruses, and cervical squamous intraepithelial lesion development. *J Women's Health* 2001 ; 10

- 
- (79) Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001 ; 285 : 2995-3002
- (80) ALLIANCE POUR LA PREVENTION DU CANCER CERVICAL. Facteurs de risque du cancer du col utérin : connaissances actuelles. Mai 2004. [http : // www.alliance-cxca.org](http://www.alliance-cxca.org).
- (81) A. GERBAULET, V. COEN. *Cancers : évaluation, traitement et surveillance. Cancer du col utérin.* Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997. [http: //www.caducee.net](http://www.caducee.net).
- (82) S. KARRAM. *Les cancers du col utérins : à propos de 152 cas.* Thèse en médecine, fmp de Casablanca, 2004 ; N°255.
- (83) D. Riethmuller, J.P. Schaal, C. Mougin. *Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain.* (Reçu le 16 novembre 1999 ; accepté le 3mars 2000).
- (84) L. THIRRY, R. VIKAEER. *Le tabagisme augmente le risque de cancer du col utérin.* *TSH la Revue*, 2001, 3, 11 : 639-641.
- (85) J.-L. Mergui, V. Polena, E. David-Montefiore, S. Uzan. *Recommandations pour la surveillance des patientes traitées pour des lésions de haut grade du col utérin.* Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France. Disponible sur Internet le 14 janvier 2008.
- (86) C. HOICHE, C. MATHIEU. *Le tabagisme féminin multiplie par 2 à 5 le risque de cancer du col utérin.* *Revue du Praticien* ; 1990, 40 : 26-30.
- (87) B. NKEGOUM, E. BELLEY-PRISO, A. MBAKOP, E. GWET BELL. *Lésions précancéreuses du col utérin chez la femme camerounaise : Aspects cytologiques et épidémiologiques de 946 cas.* *Gynécologie Obstétrique et Fertilité.* 2001 ; 29 : 15-20. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés S1297958900000242/FLA
- (88) Hanz, S. Alain F. Denis, S. Clairance, *persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus.* Service de bactériologie-virologie-hygiène, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France. Reçu le 18 janvier 2008, accepté le 4 février 2008. Disponible sur Internet le 15 avril 2008.
- (89) Isabelle Heard. *Hôpital Georges Pompidou (Paris). Lésions précancéreuses et cancer du col de l'utérus chez les femmes séropositives pour le VIH.* *Revue critique de l'actualité scientifique internationale sur le VIH et les virus des hépatites.* n°85 - juillet/août 2000.

- 
- (90) LAMYA khadiri. Cancer du col utérin (à propos 610 cas) .2003.
- (91) Mahmood I Shafi Kay Welton. Colposcopy and cervical intraepithelial neoplasia *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, Volume 17, Issue 6, June 2007, Pages 173-180.
- (92) Franceschi S, Castellsagué X, et al. Prevalence and determinants of human Papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer* 2002;86:705-11
- (93) Christine Clavela, Véronique Dalsteina, Philippe Birembauta. Howley PM, Lowy DR, Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fifth ed, *Fields virology*, 2, Fifth ed. Wolters Kluwer: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. p. 2299-354
- (94) Stratégies de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus : cytologie ou test HPV ? *Revue francophone des laboratoires* - SEPTEMBRE-OCTOBRE 2008 - N°405.
- (95) Bergeron C. Cytologie cervicale et prise en charge du frottis anormal. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Gynécologie*, 44-A-10, 2008.
- (96) J. Monsonogo. Test HPV et dépistage du cancer du col utérin. Preuves résistances et pratiques nouvelles. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 40 (2012) 269-272. Disponible sur Internet le 18 avril 2012.
- (97) Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta- analysis. *Lancet* 1999;354:1763-9.
- (98) Recommandations pour la pratique clinique. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002. Recommandations septembre 2002. Service des recommandations professionnelles. Service évaluation économique.
- (99) Bergeron C. Frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos*, 3-1235, 2007.
- (100) Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Conduite à tenir diagnostique devant un frottis anormal du col de l'utérus. Paris. 1998 ([www.anaes.fr](http://www.anaes.fr)).
- (101) Boutet G. Examen gynécologique. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), *gynécologie*, 43-A-10, 2010.
- (102) Béatrix Cochand-Priolle, Marianne Ziol. Le point sur le Système de Bethesda 2001. La commission « frottis cervico-utérins » de l'AFAQAP.
- (103) Iconographie du Pr.Hinde El Fatemi. Service d'anatomie pathologique-CHU Hassan II-Fès.
- (104) Haute Autorité de santé. In: *Recommandations en santé publique : état des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France*. Paris: HAS; 2010. p. 1-256.

- 
- (105) Raphaël Meyer, Anne-Lise Lemay, Xavier Guy, Céline Giraud, Patrice Mathevet, Marie Flori. Existe-t-il un intérêt à poursuivre les frottis de dépistage du cancer du col utérin après 65 ans ? Étude rétrospective sur 53 644 femmes. Bull Cancer vol. 99-N°4-avril 2012.
- (106) Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database SystRev 2010(6):CD001318.
- (107) Jones BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynaecologic cytology: a College of American Pathologists Q-Probes study of 16,132 cases from 306 laboratories. Arch Pathol Lab Med 2000;124:665-71.
- (108) Qu'est-ce que le test HPV ? D'après [www.frottis.info](http://www.frottis.info). LA REVUE DU PRATICIEN, VOL. 56, 15 NOVEMBRE 2006.
- (109) Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. Vaccine 2008; 26:K29-41.
- (110) Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, et al. New Technologies for Cervical Cancer Working Group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst 2006;98:765-74.
- (111) Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmeron J, Uribe P, Velasco-Mondragon E, et al. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. Lancet 2011;378:1868-73.
- (112) Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Joint European Cohort Study. Long-term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ 2008;337:a1754.
- (113) Castle PE, Stoler MH, Wright Jr TC, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. Lancet Oncol 2011;12:880-90.
- (114) Khan MJ, Castle P, Lorincz A, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) Type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005;14:1072-9.

- 
- (115) Xavier Carcopino, Claire Camus, Philippe Halfon. Diagnostic et prise en charge clinique des infections cervicales à HPV. *Maladies infectieuses-gynécologie*. © 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Presse Med.2015; en ligne sur : [www.em-consulte.com/revue/lpm](http://www.em-consulte.com/revue/lpm) [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
- (116) R. Dachez. Prévention du cancer du col de l'utérus: Intérêt des nouveaux marqueurs dans la prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin. Faculté de médecine Paris-7-Denis-Diderot, 10, avenue de Verdun, 75010 Paris, France. Disponible sur Internet le 11 janvier 2008.
- (117) Wentzensen N, Bergeron C, Cas F, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Triage of women with ASC-US and LSIL cytology using qualitative assessment of p16INK4a positive cells to identify patients with high grade cervical intra epithelial neoplasia. *Cancer* 2007;11:58—66.
- (118) Denton K, Bergeron C, Klement P, Trunk T, Keller T, Ridder R. The sensitivity and specificity of p16INK4a cytology versus HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL Pap cytology results. *Am J Clin Pathol* 2010;134:12—22.
- (119) Mimica M, Tomic S, Kardum G, Hofman ID, Kaliterna V, PejkoVIC L. Ki-67 quantitative evaluation as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection. *Int J Gynecol Cancer* 2010 ;20 :116-9.
- (120) Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Luthge A, Bergeron C, et al. Triage of Pap cytology negative HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol* 2011 ;121 :505-9.
- (121) Badr RE, Walts AE, Chung F, Bose S. BD ProEx C : a sensitive and specific marker of HPV-associated squamous lesions of the cervix. *Am J Surg Pathol* 2008 ;32 :899-906.
- (122) J. -W.SELLORS, R. SANKARANARAYANAN. Colposcopie et traitement des CIN. Chapitre 4. Introduction à la colposcopie : indications de la colposcopie, instrumentation, principes, et présentation des résultats. © CIRC 2015 (Centre International de Recherche sur le Cancer).
- (123) Van Niekerk WA, Dunton CJ, Richart RM, Hilgarth M, Kato H, Kaufman RH, et al. Colposcopy, cervicography, speculoscopy and endoscopy. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial*. *Acta Cytol* 1998;42:33-49.
- (124) Boulanger J.-C., Gondry J., Verhoest P. Colposcopie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 60-B-10, 2011.

- 
- (125) Thekkek N, Richards-Kortum R. Optical imaging for cervical cancer detection: solutions for a continuing global problem. *Nat Rev Cancer* 2008;8:725-31.
- (126) Quereux C, Bory JP. Colposcopie au cours de la grossesse. In: Marchetta J, editor. *La colposcopie*. Paris: Elsevier Masson; 2008. p. 145-55.
- (127) Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale –Volume 2009, publié le 9.12.2009. Trente-troisièmes journées nationales. Paris, 2009. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Président : Professeur J. Lansac.
- (128) J-L Mergui, J. Gondry. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Mises à jour en gynécologie médicale. Diffusion Vigot-Paris 2013.
- (129) Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrota M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Stander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012 Jul ; 120(1) : 166-72.
- (130) J. -W.SELLORS, R. SANKARANARAYANAN. Colposcopie et traitement des CIN. Chapitre 7 : Diagnostic colposcopique des néoplasies cervicales intraépithéliales © CIRC 2015 (Centre International de Recherche sur le Cancer).
- (131) Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards- Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-31.
- (132) Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol* 2007;127:805—15.
- (133) Srisomboon J, Tangchaitrong CA, Bhusawang Y, Chairatana A. Evaluation of colposcopic accuracy in diagnosis of cervical neoplasia. *J Med Assoc Thai* 1996;79:423-8.
- (134) J-J Baldauf , Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:468-73.
- (135) J.-L. Merguia, X. Carcopinob, J. Marchettac, J. Gondryd, L. Boubliib. Repenser la prise en charge des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus : proposition d'une méthode d'évaluation du risque et d'aide à la décision thérapeutiques. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39, 520—528
- (136) Massad LS, Tate N, Cejtin E, Collins YC. Quantifying the risk of cervical intraepithelial neoplasia in women with unsatisfactory colposcopy results. *J Low Genit Tract Dis* 2005;9:23—8.

- 
- (137) Higgins RV, Hall JB, McGee JA, Laurent S, Alvarez RD, Partridge EE. Appraisal of the modalities used to evaluate an initial abnormal Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol* 1994;84:174-8.
- (138) X. Carcopino, C. Muszynski, J.-L. Mergui, J. Gondry, L. Boubli. La CIN2 mérite-t-elle la même prise en charge que la CIN3 ? *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 39 (2011) 94-99. © 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- (139) Solomon D, Schiffman M, Tarrone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-9.
- (140) Boonlikit S, Asavapiriyant P, Junghuttakarnsatit P, Tuipae S, Supakarapongkul W. Correlation between colposcopically directed biopsy and large loop excision of the transformation zone and influence of age on the outcome. *J Med Assoc Thai* 2006;89:299-305.
- (141) Starzewski J, Gozdz S, Chil A, Piasek G, Plutecki J, Smorag L, et al. Postoperative verification of cervical intraepithelial neoplasia grade. *Wiad Lek* 2003;56:162-6.
- (142) D.ELbahja. Evaluation de la prise en charge des dysplasies cervicales chez 396 patientes traitées par conisation. Faculté de médecine de Nancy. Thèse N°\3741-2011.
- (143) J. Monsonogo. Colposcopie: apport du test HPV en pratique Clinique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 32 (2004) 62-74.
- (144) J.-C. BOULANGER, J. GONDRY, P. VERHOPST, C. CAPSIE, S. NAJAS. Treatment of CIN after menopause. *European Journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology*; 95 (2001): 175-180.
- (145) J.-C. BOULANGER, J. GONDRY, P. NAEPELS. Conisations. *Encyclopédie médico-chirurgicale, techniques chirurgicales-gynécologie*;41-685,1998; 12 p.
- (146) Leveque J, Bergeron C, Boulanger JC. Prevention of cervical cancer. Method and organization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37(suppl1):S112-S113
- (147) Rouzier R. Management of CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(suppl1):S114-S120.
- (148) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
- (149) Carcopino X, Mergui J. -L., Prendiville W, Taranger-Charpin C, Boubli L. Traitement des néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus : laser, cryothérapie, conisation, résection à l'anse. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales- Gynécologie, 41-685, 2011.*

- 
- (150) Mergui JL, Gondry J, Marchetta J, Bergeron C, de Reilhac P, Mousteou F, et al. Charte de qualité en colposcopie et pathologie cervico-vaginale. In: CNGOF, editor. Mises à jour en Gynécologie Médicale. Paris: Vigot; 2009. p. 579-85.
- (151) Martel P, Bonnet F, Farnarier J, el Ghaoui A. Utilization of CO2 lasers in continuous or pulsed mode for conizations: apropos of 230 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28:537-46.
- (152) Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Gynecol Oncol* 1994;54:175-9.
- (153) Mazouni C, Porcu G, Haddad O, Dales JP, Taranger-Charpin C, Piana L, et al. Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121:86-93.
- (154) Dane C, Dane B, Cetin A, Erginbas M. Haemostasis after cold- knife conisation: a randomised prospective trial comparing cerclage suture versus electro-cauterization. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:343-7.
- (155) Martin-Hirsch PP, Keep SL, Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD001421.
- (156) Luesley DM, McCrum A, Terry PB, Wade-Evans T, Nicholson HO, Mylotte MJ, et al. Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:158-64.
- (157) Leiman G, Harrison NA, Rubin A. Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:14-8.
- (158) Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96: 1054-60.
- (159) L. Einaudi, L.Boubli, X.Carcopino. Comment les traitements d'exérèse des CIN sont-ils réalisés en France ? Une enquête nationale. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2015) 44, 403—410.
- (160) Prendiville W. Recent innovations in colposcopy practice. *Best Pract Res* 2005;19:779-92.
- (161) Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone: a practical guide to LLETZ. New York: Springer-Verlag; 1993.
- (162) Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Verguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:113 e1-5.

- 
- (163) Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *Br Med J* 2007;335:1077.
- (164) Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology* 2009;20:5–16.
- (165) Guedes AC, Zeferino LC, Syrjanen KJ, Brenna SM. Short-term out-come of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis. *Anticancer Res* 2010;30:2319–23.
- (166) J.-J. Baldauf, E. Baulon, V. Thoma, A.-S. Woronoff, C.Y. Akladios. Conséquences obstétricales des conisations à l'anse diathermique et facteurs aggravants. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2013) 42, 534—540
- (167) J.-J. Baldauf, Baulon E, Thoma V, Woronoff AS, Akladios CY. Obstetric outcomes following LOOP excision. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.05.004> [pii: S0368-2315(13)00151-8].
- (168) J.-J. Baldauf, E. Baulon, V. Thoma, C.Y. Akladios. Prévention des conséquences obstétricales des conisations à l'anse diathermique, est-ce possible ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2014) 43, 19—25
- (169) Sjoborg KD, Vistad I, Myhr SS, Svenningsen R, Herzog C, Kloster-Jensen A, et al. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:423—8.]
- (170) Werner CL, Lo JY, Heffernan T, Griffith WF, McIntire DD, Leveno KJ. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2010;115:605—8.
- (171) Turrentine MA, Stewart DJ, Ramirez MM. Use of the cervical cerclage: comparison of a community and university hospital setting. *Obstet Gynecol* 2007;109:320—5.
- (172) Kanamori Y, Kigawa J, Minagawa Y, Irie T, Oishi T, Itamochi H, et al. Residual disease and presence of human papillomavirus after conization. *Oncology* 1998 ; 55 : 517-20.
- (173) F. Bretelle, L. Cravello, L. Yang, D. Benmoura, V. Roger, B. Blanc. Conisations non in sano : quelle attitude adopter ? . *Ann Chir* 2000 ; 125 : 444-9. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés. S0003394400002194/FLA.
- (174) Lapaquette TK, Dinh TV, Hannigan EV, Doherty MG, Yandell RB, Buchanan VS. Management of patients with positive margins after cervical conization. *Obstet Gynecol* 1993 ; 82 : 440-3.

- 
- (175) McCord ML, Stovall TG, Summitt Jr RL, Ling FW. Discrepancy of cervical cytology and colposcopic biopsy: is cervical conization necessary? *Obstet Gynecol* 1991;77:715–9.
- (176) Sparkes J, Schoolland M, Barrett P, Kurinczuk JJ, Mitchell KM, Sterrett GF. Trends in the frequency and predictive value of reporting high-grade abnormalities in cervical smears. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2000;90:215–21.
- (177) F. Boman, A. Duhamel, D.Q. Trinh, I. Farré, P. Collinet, J.-L. Leroy, R. Beuscart. Correspondance histologique des frottis cervico-utérins détectant un cancer ou une lésion de haut grade. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 32 (2004) 404–408.
- (178) D. Riethmullera , C. Gabellea, R. Ramanaha, J.-L. Sautièrea, J.-L. Prétetb, J.-P. Schaalc, B. Kantelipd, C. Mouginb, R. Maillet. Intérêt de la recherche du papillomavirus humain (HPV) dans le suivi post-conisation des CIN2–3. À propos de 386 cas. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2008) 37, 329–337
- (179) J.-L. Mergui , J. Leveque b. Quel suivi après traitement chirurgical d'une lésion de haut grade du col utérin ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 441–447
- (180) Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: The role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG* 2006;113:1303–7.
- (181) Alonso I, Torne A, Puig-Tintore LM, Esteve R, Quinto L, CampoE, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN2–3. *Gynecol Oncol* 2006;103:631–6.
- (182) Carcopino X, Akkawi R, Conroy R, Prendiville W. Specific timing for colposcopy: is it worthwhile ? *Obstet Gynecol* 2008;111:373–7.
- (183) J. Monsonégo. Prévention du cancer du col utérin: enjeux et perspectives de la vaccination anti-papillomavirus. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 34 (2006) 189–201.
- (184) J.-Ch. Boulanger. Vaccination anti-HPV. *La Revue Sage-femme*. Volume 6, n° 4, 2007. Centre de Gynécologie et d'Obstétrique, CHU Amiens.
- (185) The Future 2 Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27.

- 
- (186) Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic non vaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199: 926-35.
- (187) Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Haute Autorité de Santé. Juin 2013.
- (188) F. Boman, A. Duhamel, D.Q. Trinh, I. Farré , P. Collinet , J.-L. Leroy , R. Beuscart. Correspondance histologique des frottis cervico-utérins détectant un cancer ou une lésion de haut grade. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 32 (2004) 404-408.