



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



LES LÉSIONS DE HAUT GRADE DU COL UTÉRIN

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur LAHYAOUI LAILA
Née le 07 septembre 1984 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

Sous la direction de :
Professeur BOUCHIKHI CHAHRAZED

Session Juin 2016

Sommaire

Introduction	7
Matériels et méthodes.....	10
I. Type d'étude :.....	11
II. Critères d'inclusion :	11
III. Recueil des informations :	11
IV. Analyse statistique :	12
Les résultats.....	13
I. Caractères sociodémographiques :	14
1. L'âge :	14
2. Lieu de résidence :.....	14
3. Profession et niveau socio-économique :	14
II. Les antécédents :	15
1. Gynéco-obstétricaux :	15
a. Gestité et parité :	15
b. Age du premier rapport sexuel / Age du mariage :.....	16
c. Partenaires sexuels :.....	16
d. Statut hormonal :.....	16
e. Moyen de contraception :.....	16
f. Antécédent d'infection génitale :.....	16
g. Antécédent personnel de néoplasie intra-épithéliale :.....	16
2. Médicaux :.....	17
3. Chirurgicaux :.....	17

4. Habitudes toxiques :.....	17
III. Les circonstances de découverte :.....	18
IV. Moyens de diagnostic des lésions cervicales intra-épithéliales :	19
1. Le frottis cervico-vaginal :	19
2. Le typage HPV :	19
3. La colposcopie :	19
4. La biopsie cervicale dirigée :	20
5. La biopsie cervicale à l’aveugle :	20
6. L’étude histologique de la pièce de biopsie :	21
V. Le traitement :	22
VI. Les complications :.....	24
1. Immédiates :	24
2. Tardives :	24
VII. Le suivi et l’évolution post-thérapeutique :.....	24
1. Modalités du suivi :.....	24
2. Moyens du suivi :.....	24
3. Adhérence au suivi :	24
VIII. Correspondances entre les résultats de la cytologie, de la colposcopie et de l’histologie :	25
1. Correspondance colpo-cytologique :.....	25
2. Correspondance colpo-histologique sur la biopsie cervicale :.....	25
3. Correspondance colpo-histologique sur la pièce de conisation :.....	26
4. Correspondance cyto- histologique sur la biopsie cervicale:.....	26
5. Correspondance cyto-histologique sur la pièce de conisation :.....	27
Discussion	31
I. étude épidémiologique :	32

II.	Facteurs de risque des néoplasies intra cervicales :	33
1.	Infection au papillomavirus humain (HPV) :	33
2.	Autres facteurs :	34
a.	Les facteurs environnementaux ou exogènes :	34
b.	Les facteurs endogènes (propres à l'individu) :	35
III.	Dépistage des lésions cervicales intra-épithéliales :	36
1.	Le frottis-cervico-vaginal :	37
2.	Le typage viral : Test HPV :	39
3.	Marqueurs biologiques :	40
IV.	Place de la colposcopie dans le diagnostic des CIN :	40
1.	Résultats de la colposcopie :	40
2.	La performance de la colposcopie :	43
3.	Concordance entre l'impression colposcopique et le résultat histologique obtenu par la biopsie cervicale dirigée par colposcopie	43
4.	Concordance entre l'impression colposcopique et le résultat histologique final sur pièce de conisation :	45
5.	La biopsie cervicale dirigée par la colposcopie :	46
V.	Le traitement des lésions cervicales intra-épithéliales :	48
1.	Les conisations :	49
a.	La conisation au bistouri froid :	50
b.	La conisation au laser:	51
c.	Conisation La conisation à l'anse diathermique: (CAD) ou résection à l'anse diathermique (RAD):.....	52
2.	L'hystérectomie :	54
3.	Indications thérapeutiques :	54
4.	Etude histologique de la pièce de conisation :	57

VI.	Suivi post-thérapeutique :	58
VII.	La prévention du cancer du col utérin :	60
	Propositions pour un dépistage efficace et pour une meilleure approche diagnostique et thérapeutique :	62
	1. Organisation des activités du dépistage :	62
	2. Pour une meilleure approche diagnostique :	63
	3. Pour une meilleure approche thérapeutique:	63
	Conclusion	65
	ANNEXE	68
	Références	77

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE	: antigène carcino-embryonnaire
ADN	: acide désoxyribonucléique
AGUS	: atypical glandular cells of undetermined significance : atypies cellulaires glandulaires de signification indéterminée
AIS	: adénocarcinome in situ
ALTS	: ASC-US LSIL Triage Study
ANAES	: agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARN	: acide ribonucléique
ARN-m	: acide ribonucléique-messenger
ASC-H	: atypical cells of undetermined significance high grade not excluded : atypies cellulaires ne permettant pas d'exclure le diagnostic de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade
ASC-US	: atypical squamous cells of undetermined significance : atypies cellulaires de signification indéterminée
CAD	: conisation à l'anse diathermique
CCI	: carcinome canalaire infiltrant
CD4	: cluster of differentiation 4
CI	: carcinome invasif
CIN	: néoplasie cervicale intra-épithéliale
CIS	: carcinome in situ
CMI	: carcinome micro-invasif
CMV	: cytomégalovirus
CPAM	: caisse primaire d'assurance maladie

- CRISAPIF : le centre de regroupement informatique et statistique de données d'anatomocytologie en Île-de-France
- FCV : frottis cervico-vaginal
- 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
- IARC : the International Agency for Research on Cancer : centre international de recherche sur le cancer
- JPC : jonction pavimento-cylindrique
- KIR : immunoglobuline-like-receptor
- LCR : locus control région : 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
- PCR : polymérase-chaine-réaction
- TAG : transformation atypique grade...
- VLP : virus-like-particule.

INTRODUCTION

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, et constitue le cancer le plus fréquent chez la femme africaine [1] dont la majorité est diagnostiquée à un stade avancé de la maladie qui comporte alors un pronostic sévère en termes de survie à long terme et de guérison. La réponse à ce problème de santé publique a été la mise en œuvre de programmes de dépistage cytologique précoce qui, en Europe par exemple, ont permis de réduire de 60 % l'incidence du cancer du col et la mortalité correspondante [2].

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 [3].

L'histoire naturelle du cancer du col [4- 6] a parfaitement établi un rapport de causalité entre la tumeur et le papillomavirus humain (HPV), de même que ses relations avec des précurseurs déterminés, les néoplasies cervicales intra épithéliales (CIN), en fait 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 et c'est le dépistage des CIN et des carcinomes micro-invasifs, et leur prise en charge, qui constituent les enjeux d'un programme de dépistage précoce du cancer du col utérin [1, 5]. La vaccination prophylactique contre les types oncogènes de Papillomavirus humains est la base de la prévention primaire du cancer du col utérin.

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.

Les néoplasies intra-épithéliales cervicales sont des lésions histologiques précancéreuses (NIC, ou CIN cervical intraepithelial neoplasia) peuvent être dépistées par l'analyse des frottis cervico-vaginaux (FCV) et visualisées par l'examen colposcopique qui permet d'en apprécier l'étendue et d'en définir la topographie [7]. La colposcopie permet également de diriger les prélèvements biopsiques dont l'analyse microscopique permet de porter le diagnostic de NIC et d'en apprécier le grade.

L'exérèse ou l'ablation des NIC de haut grade, est rarement suivie de récurrence, et permet de prévenir le développement de lésions invasives.

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 ?

MATERIELS

ET METHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective portant sur 24 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.

II. 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 exclus 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.

III. 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 1).

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.

IV. 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.

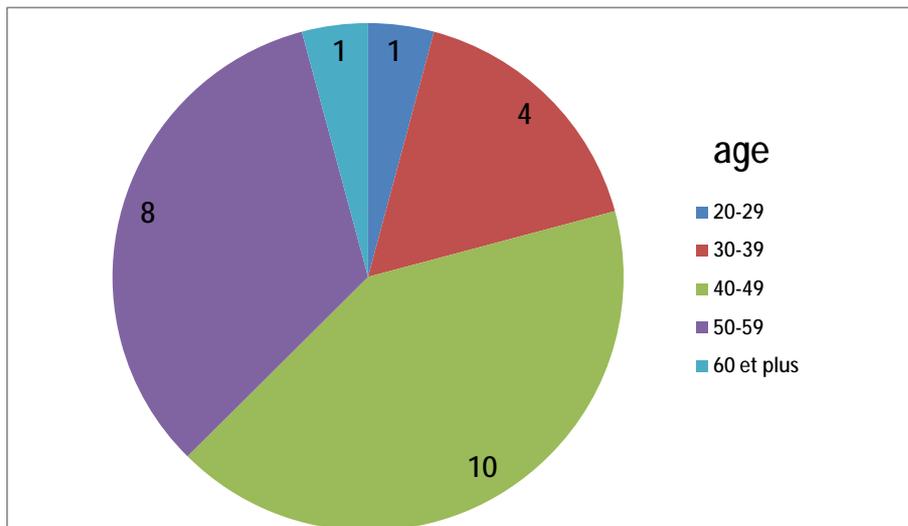
Le seuil de signification a été fixé à 5% : le test est significatif si $P \leq 0,05$. Le codage et le traitement des données ont été réalisés sur le Logiciel Excel. L'analyse a été effectuée par le Logiciel SPSS version 20.

LES RESULTATS

I. Caractères sociodémographiques :

1. L'âge :

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.



Graphique 1 : Nombre de patientes par tranche d'âge

2. Lieu de résidence :

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

3. Profession et niveau socio-économique :

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

23 atientes étaient des femmes au foyer.

II. Les antécédents :

1. Gynéco-obstétricaux :

a. Gestité et parité :

Aucune patiente nulligeste n'a été identifiée dans notre série. 50% de nos patientes étaient des paucigestes.

Aucune patiente nullipare n'a été identifiée dans notre série. 62,5% de nos patientes étaient des paucipares.

Tableau 1 : Répartition des patientes selon la gestité

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

Tableau 2 : Répartition des patientes selon la parité

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

b. 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.

c. Partenaires sexuels :

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

d. Statut hormonal :

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

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

e. 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.

f. 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.

g. Antécédent personnel de néoplasie intra-épithéliale :

13 % des patientes avaient un antécédent de CIN, il s'agissait d'une néoplasie de bas grade (CIN1) pour laquelle les patientes ont été suivies par cytologie et colposcopie tous les six mois.

2. Médicaux :

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 :

25 % des patientes étaient opérées d'un problème gynécologique type :

§ Annexectomie : chez une patiente,

§ Patey : pour CCI chez deux patientes,

§ Tumorectomie du sein : chez trois patientes.

4. Habitudes toxiques :

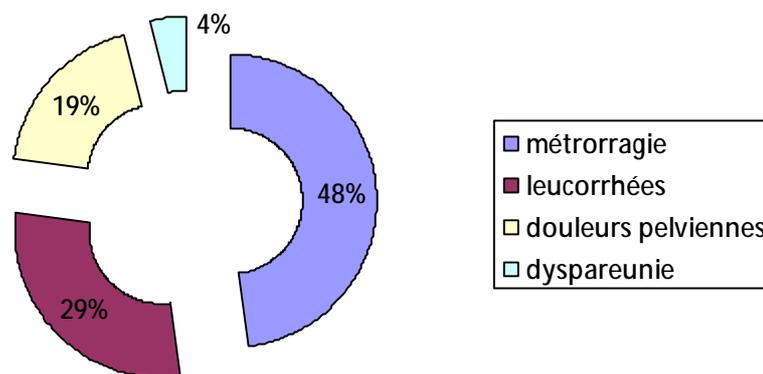
La notion de tabagisme a été précisée seulement pour trois patientes (12,5% de cas), dont une seule avait une notion de tabagisme passif.

III. Les 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).

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



Graphique 2 : 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, Les résultats du FCV se répartissent en :

Tableau 3 : Répartition des patientes selon le résultat cytologique du FCV

	normal	inflammatoire	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	total
Nombre de cas	1	3	6	2	3	4	19
%	5,3	15,7	31,6	10,5	15,7	21	100

2. Le typage HPV :

Le typage HPV a été réalisé uniquement chez une patiente.

3. La colposcopie :

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

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).

Tableau 4: répartition des patientes selon le résultats colposcopique

Résultats colposcopie	Nombre de cas	%
TAG 1	12	54,5
TAG 2	7	31,8
Non précisé	3	13,6
TOTAL	22	100

4. La biopsie cervicale dirigée :

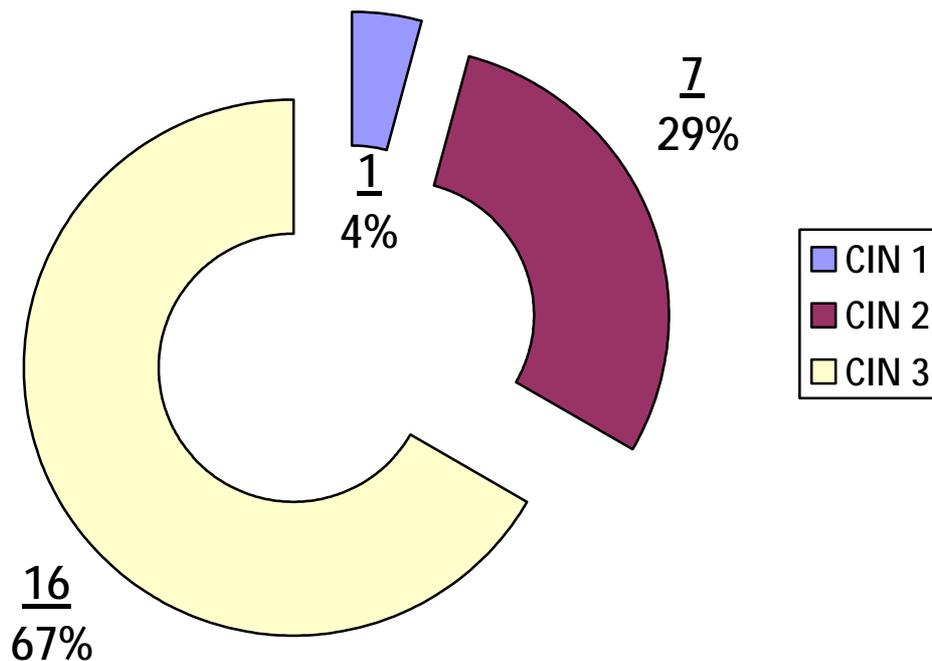
La biopsie cervicale dirigée par la colposcopie a été réalisée pour toutes les patientes ayant bénéficié d'une colposcopie. Le nombre de quadrants intéressés variaient entre 1 et 4.

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 :



Graphique 4: Répartition des patientes selon le résultat 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. Le 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.

Les résultats histologiques de la pièce de résection étaient :

Tableau 5 : Répartition des patientes selon le résultat histologique de la pièce de résection

Résultats histologiques de la pièce de résection		Nombre de cas	
Bas grade	CIN 1	6	(25%)
Haut grade	CIN 2	5	(20,8 %)
	CIN 3	8	(33,3 %)
cancer	CM I	3	(12,5%)
	CI	1	(4,2 %)
normal		1	(4,2 %)
total		24	

Les résultats de la biopsie étaient concordants avec ceux de la pièce de conisation dans 58,3% des cas (14 cas), dans les 10 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.

Les limites d'exérèse chirurgicale étaient in sano dans 4 % des cas.

Une relecture histologique a été réalisée dans 5 cas pour discordance entre biopsie et pièce de conisation dans 3 cas et pour réévaluer la limite d'exérèse dans 2 cas, les résultats étaient :

Tableau 6 : Répartition des patientes selon le résultat histologique de la pièce de résection

Résultats histologiques de la pièce de résection		Nombre de cas	
Bas grade	CIN 1	5 (20,8%)	
Haut grade	CIN 2	5 (20,8 %)	14 (58,3%)
	CIN 3	9 (33,3 %)	
cancer	CM I	3 (12,5%)	4 (16,7 %)
	CI	1 (4,2 %)	
normal		1 (4,2 %)	
total		24	

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.

VI. Les complications :

1. Immédiates :

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

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 adhéré 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 :

- § 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 :

- § 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 :

§ 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,
- 1 avait correspondu à un col normal, soit 14,3% des cas également, (FCV non réalisé).

4. Correspondance cyto- histologique sur la biopsie cervicale:

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.

Tableau 7 : Correspondance histologique sur la biopsie cervicale des différentes anomalies cytologiques

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

5. Correspondance cyto-histologique 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.

Tableau 7 : 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)

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%)	

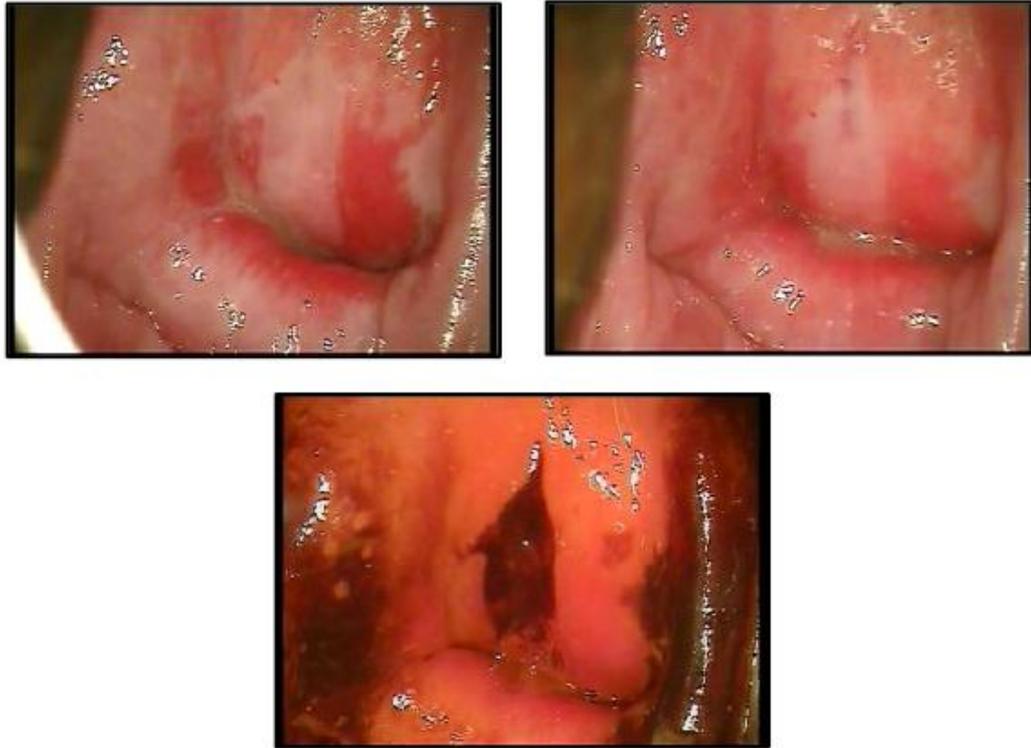


Figure 1 : Tableau colposcopique classé TAG1 chez une patiente présentant une CIN2 sur la biopsie et sur la pièce de conisation (image de notre série)

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

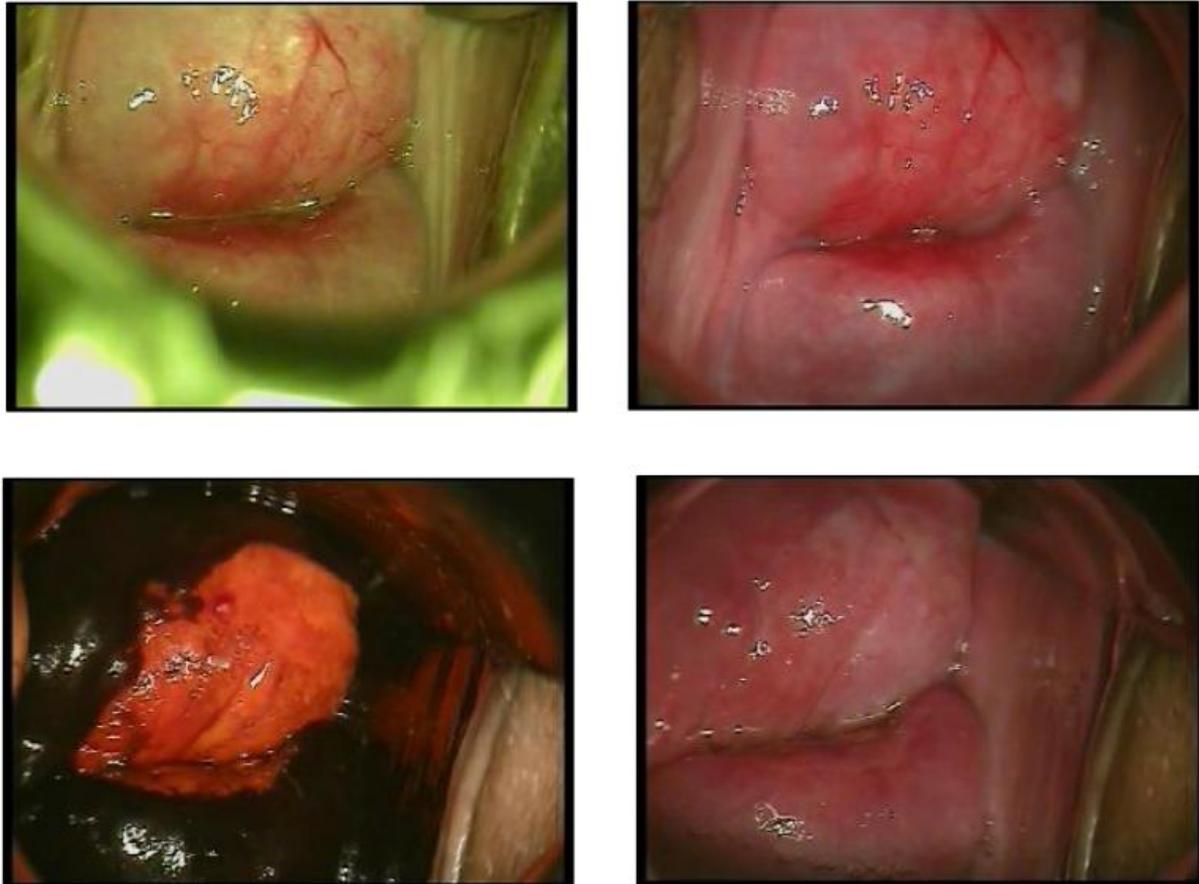


Figure 2: Tableau colposcopique classé TAG1 chez une patiente présentant une CIN3 sur la biopsie et sur la pièce de conisation (image de notre série)

- 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

DISCUSSION

I. étude épidémiologique :

La prévalence des CIN est variablement appréciée dans la littérature [8,9], où il apparaît que les taux les plus bas, de l'ordre de 0,6 % [10], ont été notés dans les populations islamiques [6] ; à l'inverse, une prévalence de 20 % de CIN a été observée en Inde, ce qui représente, à notre connaissance, le taux le plus élevé dans la littérature.

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 [11].

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 [12].

Pour notre série, 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.

Les données épidémiologiques récentes suggèrent une augmentation de l'incidence et de la prévalence des CIN [13,14]) et une diminution de la moyenne d'âge des patientes porteuses de la lésion [13,15].

L'âge jeune, autour de la trentaine, a été le facteur prédisposant de CIN le plus rapporté dans la littérature. 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. 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 [16].

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.

II. Facteurs de risque des néoplasies intra cervicales :

1. Infection au papillomavirus humain (HPV) (Figure 1) :

Les papillomavirus humains oncogènes dits à haut risque (HPV-HR) produisent des oncoprotéines virales qui, produites à long terme, perturbent le contrôle du cycle cellulaire jusqu'à développer des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN), précurseurs des cancers du col de l'utérus [17]. Les infections à HPV-HR sont des infections majoritairement sexuellement transmissibles, très fréquentes chez des femmes jeunes et qui n'ont pas forcément un comportement sexuel à risque. Le pic d'incidence de l'infection à HPV survient à environ 20-25 ans, celui de la détection de CIN3 à environ 30 ans et celui de la détection de cancer, à 40-50 ans. Fort heureusement, 60 à 80 % de ces infections virales sont transitoires et éliminées par le système immunitaire, en 8 à 24 mois. Seule la persistance des infections à HPV-HR est donc à risque de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses. Au total, le cancer du col utérin, viro-induit à quasiment 100 %, reste un événement rare vu le grand nombre d'infections transitoires au départ.

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).

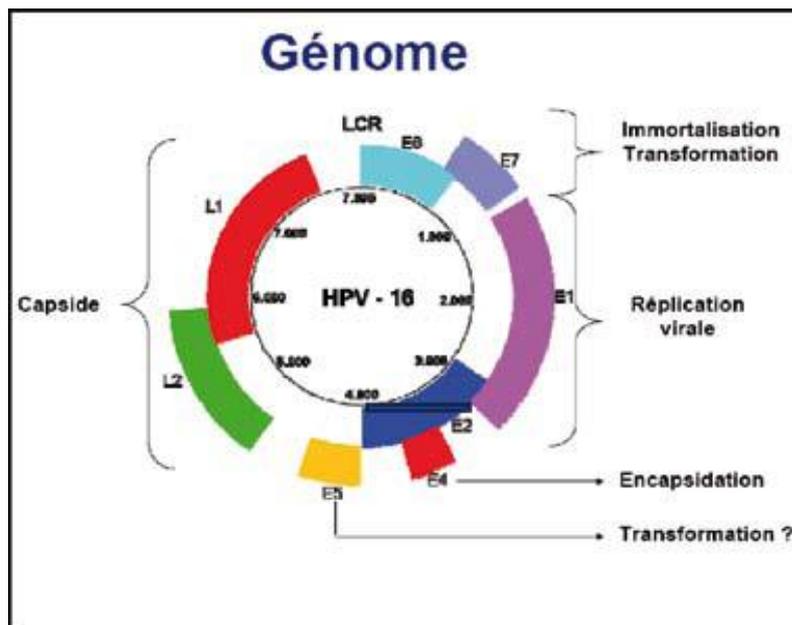


Figure1 : Organisation du génome d'un papillomavirus humain (génotype 16) [18]

2. Autres facteurs :

Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogenèse (modérés en comparaison de l'infection persistante à HPV oncogène). Ils peuvent être subdivisés en trois catégories :

a. Les facteurs environnementaux ou exogènes :

L'utilisation au long cours (≥ 5 ans) de contraceptifs oraux, le tabagisme actif (>15 cigarettes par jour) ou passif, l'existence d'autres IST, en particulier à Herpes simplex virus de type 2 ou à Chlamydia trachomatis, l'existence d'un déficit immunitaire acquis (infection à VIH, transplantation d'organes...) [8, 19,20].

Pour la contraception orale, 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 [21]. Pour les lésions intra-épithéliales, l'effet apparaît moins important [21], voire nul [22] ou protecteur [23].

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.

Les facteurs nutritionnels ont également été évoqués [24], mais le seul qui semble le plus probablement implique est une concentration plasmatique élevée en homocysteine (marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates, en l'absence de tout déficit enzymatique) [25]. En revanche, un régime riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le cancer du col utérin [25].

Le Niveau socio-économique : 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. 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.

b. Les facteurs endogènes (propres à l'individu) :

Les facteurs endogènes correspondent a certains facteurs génétiques en rapport notamment avec le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain qui code pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système HLA (Human Leukocyte Antigen) (par exemple : expression de l'allèle HLA-DQB1*0301 seul ou combine avec l'allèle HLA-DRB1*0401). Certaines hormones endogènes (nombre de grossesses, statut ménopausique) sont également impliquées, de même que les capacités de réponse immunitaire propres a l'individu (déficits immunitaires constitutionnels) [8, 19, 20,25].

En revanche, l'âge au premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'historique des IST et toute autre caractéristique de la vie sexuelle ne sont pas considérés comme des facteurs favorisant la persistance de l'infection HPV ou comme des cofacteurs de la carcinogenèse, mais plutôt comme des facteurs de risque d'infection par les HPV.

III. Dépistage des lésions cervicales intra-épithéliales :

Le cancer du col de l'utérus est un bon candidat au dépistage d'après les 10 critères nécessaires à la mise en place d'un programme de dépistage définis par Wilson et Jungner en 1968 [26] (cf. annexe 5). Il constitue notamment une menace évitable pour la santé publique, son histoire de la maladie est bien connue et passe par plusieurs phases précancéreuses dépistables, il existe des tests de dépistage acceptables par la population et des tests de diagnostic ainsi que différentes stratégies de traitement disponibles.

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 [27].

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 [28].

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 [29].

1. Le frottis-cervico-vaginal :

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 [30]. Deux frottis sont réalisés à un an d'intervalle puis ils sont répétés tous les trois ans s'ils sont normaux [29].

Le test de dépistage de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus repose sur un examen cytologique : le FCV. La procédure décrite en 1943 par Papanicolaou consiste à prélever des cellules du col de l'utérus [31]. Le matériel prélevé est ensuite étalé et fixé sur une lame, dans le cas d'un frottis dit conventionnel ou mis en suspension dans un flacon contenant un liquide de conservation dans le cas d'un frottis en phase liquide (aussi appelé frottis en couche mince). Ces prélèvements sont ensuite interprétés dans une structure d'anatomo-cytopathologie, qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle.

L'interprétation du FCV par les anatomo-cytopathologistes se base actuellement sur le système de Bethesda 2001 [32], le seul recommandé en France. Selon ce système, un compte-rendu de frottis doit comporter trois parties. La première partie témoigne du caractère interprétable du frottis, la seconde partie rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes (par ordre de gravité croissante : ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, évocateur de carcinome épidermoïde) et/ou glandulaires (AGC, évocateur d'AIS, évocateur d'adénocarcinome invasif), la troisième partie peut apporter des recommandations et des précisions. (Figure 3)

En cas de frottis anormal (présence d'anomalies cytologiques), il est nécessaire de réaliser des tests diagnostiques (frottis cervico-utérin de contrôle,

colposcopie-biopsie, curetage de l'endocol, conisation diagnostique, test HPV, biopsie) souvent accompagnées d'un examen histologique. Les arbres décisionnels en fonction des anomalies cytologiques ont été publiés par l'Anaes en 2002 [33].

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 [34]. 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 [35].

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.

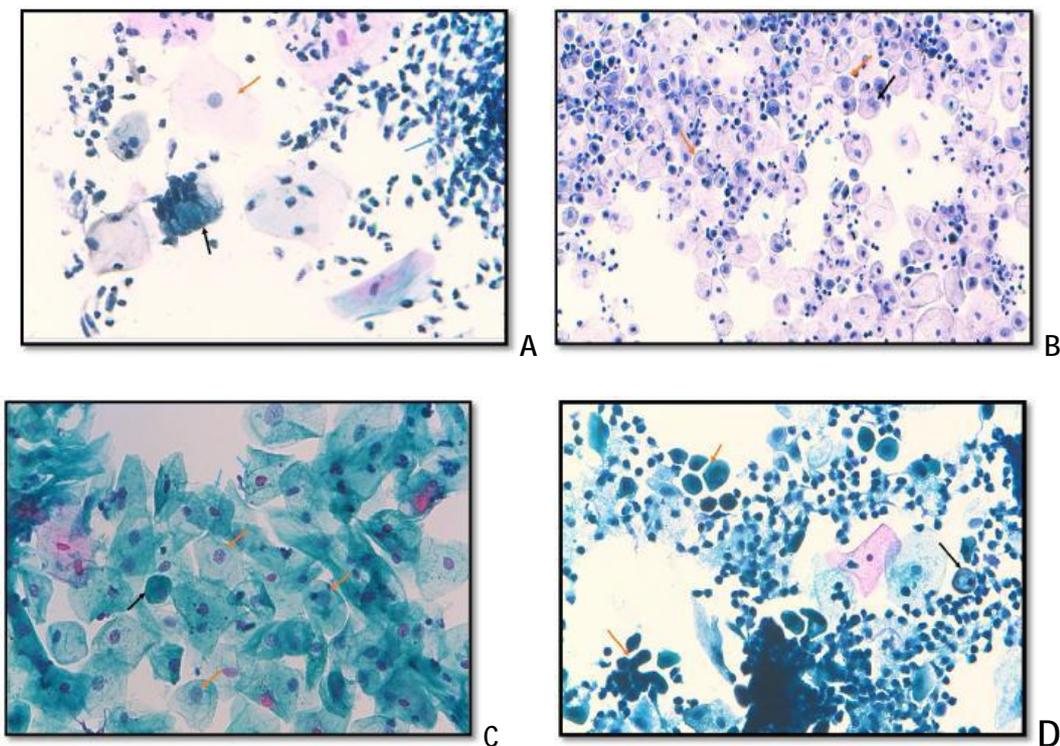


Figure 3:(labo anapath CHU Hassan II Fès) (A) FCV inflammatoire ; (B) FCV sub-atrophique ; (C) FCV ASC-US ; (D) Suspicion d'ASC-H

2. Le typage viral : Test HPV :

La détection des virus HPV repose sur les techniques d'hybridation de portions d'ADN viral. L'amplification type spécifique par PCR basée sur les variations de séquence des gènes E6 et E7 est principalement utilisée dans les travaux de recherche. L'hybridation in situ est pratiquée sur les coupes histologiques et permet de plus de localiser les zones infectées. L'hybridation en phase liquide est actuellement disponible pour les cliniciens.

Il faut cependant garder à l'esprit que la prévalence du portage d'HPV oncogène est de 5 à 15 % chez les patientes ayant un frottis normal, de 31 à 65 % selon l'âge en cas de lésions ASC, de 80 % en cas de lésion de bas grade, et supérieure à 95 % en cas de lésion de haut grade [36]

Le génotypage 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 [37].
- § 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 [38].
- § 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.

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 [39].

3. Marqueurs biologiques :

Ils peuvent être classés en 5 grandes catégories: les marqueurs du cycle cellulaire dont la protéine P16, les facteurs de transcription, les marqueurs de l'infection HPV, les marqueurs de l'apoptose et les marqueurs de prolifération cellulaire dont le KI67. P16 et KI67 font partie de ceux utilisés dans la pratique quotidienne. Ce sont des outils intéressants pour le diagnostic des CIN. Une forte expression de P16 ainsi que sa persistance pourrait être un facteur prédictif de progression.

IV. Place de la colposcopie dans le diagnostic des CIN :

1. Résultats de la colposcopie :

Après le diagnostic cytologique de HSIL, une colposcopie est effectuée pour affiner le diagnostic et faire des biopsies ciblées pour le diagnostic histologique. Il s'agit de l'examen de référence pour le diagnostic des CIN.

Le diagnostic colposcopique des néoplasies cervicales repose sur quatre principales caractéristiques : intensité de la réaction acidophile (intensité du blanchiment), marges et aspect de surface des régions acidophiles, caractéristiques vasculaires et changements de couleur après l'application d'iode.

L'observation dans la zone de remaniement d'une (de) région(s) acidophile(s), opaque(s) et dense(s), bien délimitée(s), proche(s) ou accolée(s) à la jonction pavimento-cylindrique, est le signe colposcopique d'une CIN.

La présence de caractéristiques anormales dans une région localisée de la zone de remaniement accroît la probabilité d'un diagnostic de lésion néoplasique, et au moindre doute Il faut faire une biopsie dirigée.

La lésion de bas grade apparaît souvent sous formes de lésions acidophiles lisses et peu épaisses, aux bords bien nets, mais cependant irréguliers, duveteux, déchiquetés ou digitiformes (figure 4A).

La lésion de haut grade correspond à des régions acidophiles épaisses, denses, ternes, opaques ou d'un blanc grisâtre, aux bords bien nets et réguliers un peu surélevés et s'enroulent sur eux-mêmes. Il peut exister des lésions plus hétérogènes et plus étendues qui s'étendent parfois jusque dans le canal endocervical. La surface des régions acidophiles associées à une CIN de haut grade tend généralement à être moins lisse, voire irrégulière et nodulaire. Lorsqu'on distingue un ou plusieurs bords surélevés à l'intérieur d'une même lésion acidophile ou lorsqu'on observe une lésion acidophile présentant différentes intensités de coloration, il s'agit très probablement d'une lésion de haut grade. (Figure 3B ; 3C).

Il existe des scores comme l'index colposcopique de Reid (annexe 2) qui tente de prédire la gravité des lésions colposcopiques mais reste peu précise. Ci-dessous, la prédiction colposcopique du diagnostic histologique à partir du score de l'index colposcopique de Reid :

- De 0 à 2 : probablement une CIN1.
- De 3 à 4 : classification intermédiaire, CIN1 ou 2.
- De 5 à 8 : probablement CIN2-3.

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%.

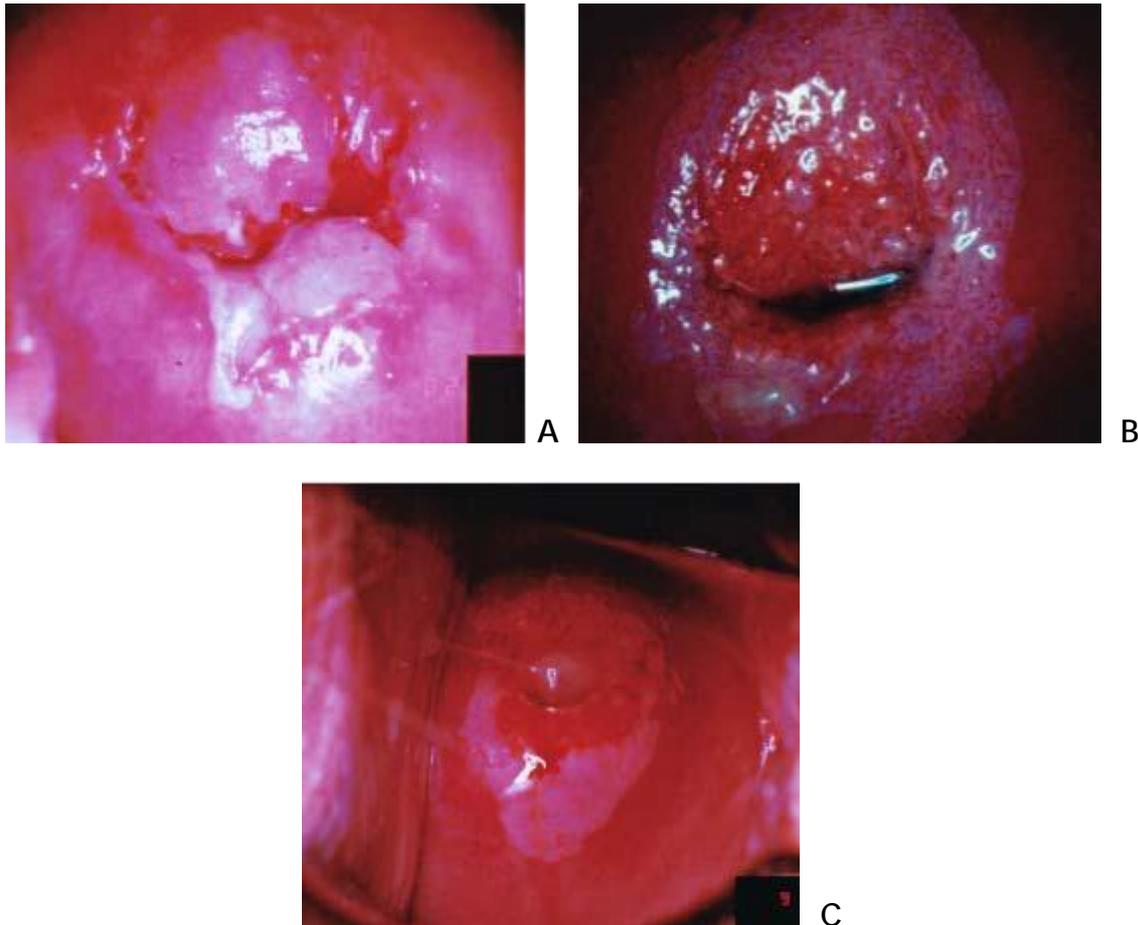


Figure 4A Lésions acidophiles modérément denses aux marges irrégulières, mais à surface lisse et régulière, sur les lèvres antérieure et postérieure du col (CIN 1) [40]

Figure 4B : Lésion acidophile dense, aux marges régulières, avec des punctuations larges et irrégulières dans une lésion CIN 3 [40]

Figure 3C : Lésion acidophile dense, d'intensité de coloration variée, et présentant des mosaïques larges (a) dans une lésion CIN 2 [40]

2. La performance de la colposcopie :

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 [41].

La colposcopie possède de bonnes sensibilités pour LSIL et HSIL, respectivement 96 et 85%. Mais les spécificités sont médiocres avec seulement 48% pour LSIL et 60% pour HSIL. Donc la colposcopie ne permet pas d'éliminer le risque de méconnaître une lésion micro infiltrante et infiltrante du col. Ce risque est de 0,5 à 8% selon la Cochrane Data Base [42].

3. Concordance entre l'impression colposcopique et le résultat histologique obtenu par la biopsie cervicale dirigée par colposcopie (tableau 7)

Tableau 7: Correspondance colpo-histologique

IMPRESSION COLPOSCOPIQUE	résultat histologique sur pièce de biopsie				Total de cas	P Plus 0,05	
	normal	Lésion bas grade	Lésion haut grade				Cancer
		CIN 1	CIN 2	CIN 3			
TAG 1	0	0	12 (100%)		0	12 (100%)	
TAG 2	0	1 (14,3%)	6 (85,7 %)		0	7 (100%)	

Pour les tableaux colposcopiques 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% [42].

Tous les tableaux colposcopiques classés TAG1 correspondaient à une lésion de haut grade, cela sous-entend une sous-estimation colposcopique de la sévérité des lésions cervicales, ce qui est en apparence contradiction avec les données de la littérature qui suggèrent que lorsque l'impression colposcopique est en faveur d'un col normal ou d'une lésion de bas grade, on peut s'attendre à 20 à 22% de lésions de haut grade sous-jacentes histologiquement confirmées par la biopsie dirigée [42]. 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).

Dans notre série l'impression colposcopique 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% [43] ce ci est expliqué par le fait nos patientes ont été prises en charges par différents opérateurs (sénior et résidents en formation) dont le niveau de compétence est différent et que la relecture des tableaux colposcopique se fait par fois à postériori.

4. Concordance entre l'impression colposcopique et le résultat histologique final sur pièce de conisation : (tableau 8)

Tableau 9: Correspondance colpo-histologique sur pièce de conisation

IMPRESSION COLPOSCOPIQUE	résultat histologique sur pièce de conisation				Total de cas	P Plus 0,05	
	normal	Lésion bas grade	Lésion haut grade				Cancer
		CIN 1	CIN 2	CIN 3			
TAG 1	0	1 (8,3%)	10 (83,3%)		1 (8,3%)	12 (100%)	
TAG 2	1 (14,3%)	2 (28,6%)	3 (42,8 %)		1 (14,3%)	7 (100%)	

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.

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% [43].

5. La biopsie cervicale dirigée par la colposcopie :

La colposcopie est complétée par des biopsies de la zone suspecte. Cela améliore les performances diagnostiques de la colposcopie car permet d'avoir un diagnostic histologique, même s'il ne s'agit que d'une analyse partielle de la zone de transition atypique ou de la zone suspecte qui peut être très étendue. Elle est préconisée si le FCV est de haut grade et/ou s'il existe des signes de gravité à la colposcopie. [44].

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.

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 [45].

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 [46].

Tableau 10: Correspondance entre les résultats de la biopsie cervicale et ceux de la conisation

Résultat histologique de la biopsie cervicale		Résultat histologique final de la pièce de conisation				nombre de cas	
		normal	Bas grade CIN 1	Haut grade			cancer
				CIN 2	CIN 3		
Lésions de bas grade	CIN 1	1 (100%)	0	0		0	1 (100%)
Lésions de haut grade	CIN 2	0	5 (21,7%)	14		4 (17,4%)	23 (100%)
	CIN 3			(60,8%)			
Total des cas		1	5	14		4	24

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.

V. Le traitement des lésions cervicales intra-épithéliales :

En tenant compte de l'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus on remarque que les lésions de bas grade (CIN1) régressent spontanément dans presque 60% des cas en 2 ans et ne justifient donc pas un traitement immédiat (figure 4). 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 [47].

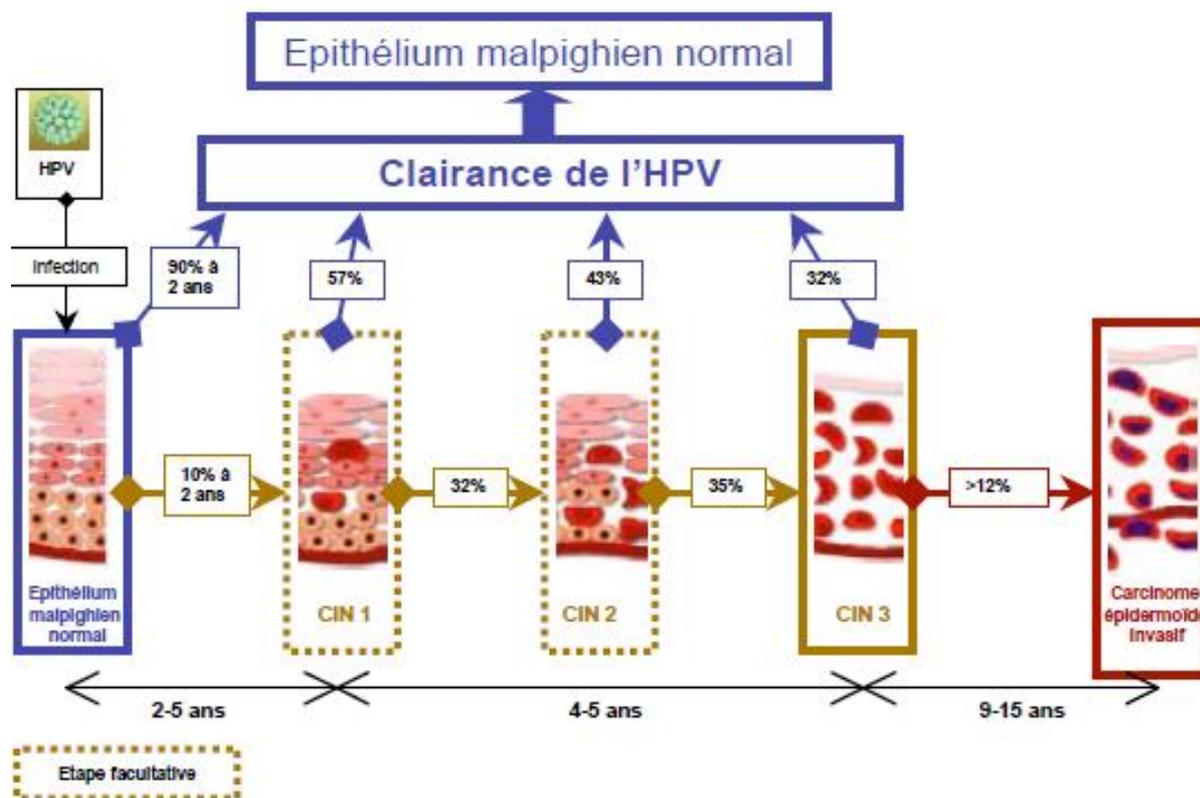


Figure 4 : l'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus

Pour ces raisons, le diagnostic d'une lésion de haut grade du col utérin (CIN2 ou CIN3) impose classiquement son traitement [48].

Il existe deux types de traitements des néoplasies cervicales intraépithéliales :

§ 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.

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.

1. Les conisations :

La conisation est une procédure chirurgicale conservatrice permettant l'exérèse des lésions de CIN 2 ou 3. En fonction de l'étendue des lésions repérées lors de la colposcopie, cette ablation du canal cervical sous forme de cône sera plus en moins grande [49].

L'échantillon obtenu suite à une conisation est appelé un conisat. Celui-ci a des mesures moyennes [49].

§ Diamètre moyen : 9,3 mm (\pm 1,8 mm).

§ Volume moyen : 1105,5 mm³.

§ Hauteur moyenne : 1,1 cm (\pm 19 mm) : cette moyenne peut varier. En effet, en fonction de la gravité de la lésion, l'échantillon sera plus ou moins haut. A

contrario, cette hauteur n'a aucun lien avec la technique de conisation utilisée.

Klieman et al. ont trouvé pertinent d'évaluer la hauteur du cône à extraire. En effet, aucune définition n'informe sur les mesures minimales du cône à extraire afin d'effectuer la totale suppression des lésions de haut grade tout en répondant aux objectifs de départ. Pour cette étude, ils ont mesuré la taille du cône, de la lésion intraépithéliale et des marges endocervicales et la procédure utilisée est la conisation à lame froide. Ils sont donc parvenus à établir une estimation de la hauteur du cône en fonction du profil de la patiente. Pour celles qui sont en âge de procréer et qui désirent donc préserver leur fertilité ou qui ont un bon système immunitaire, le cône doit être d'environ 10 à 14 mm avec des chances de marges libres de 84 à 97 %. Pour celles au contraire dont la grossesse ne fait pas partie de leurs priorités ou dont l'état immunitaire n'est pas bon, le cône ici peut être d'environ 20 mm afin d'essayer d'atteindre des marges libres de 100% [50].

a. La conisation au bistouri froid :

La technique classique est la conisation à lame froide. Elle sert souvent de norme pour des comparaisons avec d'autres techniques. Cette conisation est moins utilisée depuis l'apparition de la technique d'électro-conisation, aussi appelée conisation à anse diathermique [51]. Cette procédure permet de prendre en charge les CIN en toute sécurité et de manière efficace [51].

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 [50]. 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.

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



Figure 5: conisation chirurgicale au bistouri froid.

b. La conisation au laser:

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 [51].

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 [34], 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.

c. Conisation La conisation à l'anse diathermique: (CAD) ou résection à l'anse diathermique (RAD):

L'électrochirurgie consiste à utiliser un courant électrique HF (radiofréquence) pour inciser un tissu ou pratiquer l'hémostase (Figure 6). Selon la puissance et le type d'onde utilisée, le courant électro chirurgical peut provoquer l'un des trois effets suivants sur les tissus auxquels il est appliqué: dessiccation, coupe, et fulguration (étincelle).

Le principal avantage de la RAD réside dans le fait qu'elle retire l'épithélium affecté au lieu de le détruire, permettant ainsi son examen histologique après excision.

La chaleur obtenue à partir d'un arc électrique de haute tension entre l'électrode et le tissu, permet au praticien de sectionner en vaporisant le tissu (à 100°C) ou de coaguler en déshydratant le tissu (au-dessus de 100°C).

Aujourd'hui, la méthode la plus utilisée chez les femmes atteintes d'un pré-cancer du col utérin est la conisation à anse diathermique [52]. Comparée aux conisations à lame froide ou au laser, son coût est moins élevé, la manière de procéder est plus simple et plus rapide et son apprentissage est plus facile. De plus, en utilisant cette méthode le médecin bénéficie d'une pièce opératoire. Ceci représente un réel avantage car elle permet l'analyse histologique afin d'établir un diagnostic des micro-invasions [53]. Cette technique ne demande ni anesthésie générale ni nécessairement préparation en salle d'opération car elle peut se pratiquer simplement en ambulatoire voire au cabinet du médecin

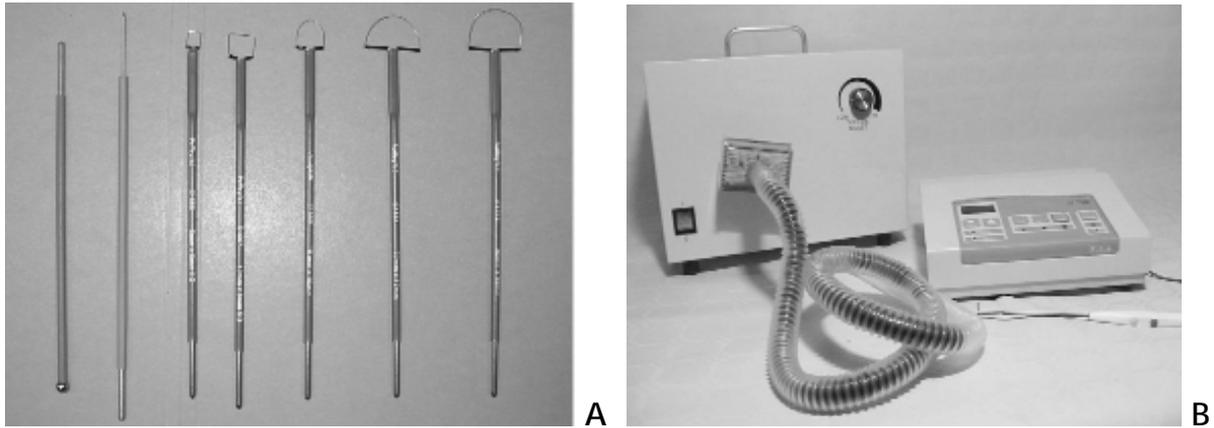


Figure 6A : Electrode à boule, électrode à aiguille, anses [40]

Figure 6B : Générateur électro chirurgical (1) et aspirateur de fumée [40]

L'approche par RAD permet de retirer les lésions et la zone de remaniement dans leur totalité, de sorte que les tissus puissent être envoyés au laboratoire d'histopathologie. Il faut essayer de prélever la lésion par un seul passage de l'anse. Malheureusement, ce n'est pas toujours possible (Figure 7 ; 8)

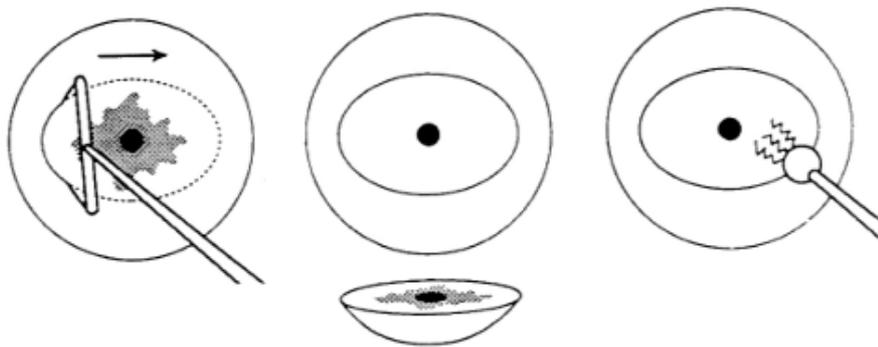


Figure 7 : Excision d'une lésion exo cervicale en un seul passage[40]

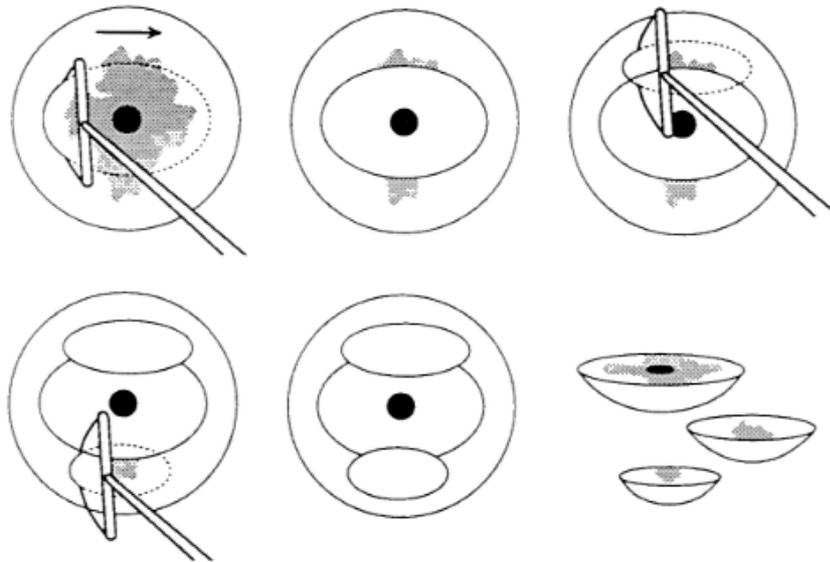


Figure 8 : Excision d'une lésion exo cervicale en plusieurs passages. [40]

2. 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 [54,55].

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.

3. Indications thérapeutiques :

Les lésions intra-épithéliales de bas grade (CIN1) dont une proportion importante régresse spontanément ne justifiant ainsi aucun traitement.

La conisation constitue le traitement de référence pour les lésions cervicales intra-épithéliales de haut grade, 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.

Afin d'évaluer le risque de sous-évaluation diagnostique initiale d'une lésion cervicale et de guider le clinicien dans sa prise en charge, Mergui et al. ont récemment proposé d'utiliser 5 paramètres, à savoir 3 critères colposcopiques : l'impression colposcopique, le type de jonction pavimento-cylindrique, l'étendue de la lésion associés à l'âge de la patiente et à la concordance des résultats cytologiques (FCV) et histologiques (biopsie cervicale) [56] (Tableau 11). Cette classification consiste à attribuer 3 grades de sévérité croissante utilisant des codes couleur universels (vert, orange et rouge) à chacun de ces 5 paramètres en fonction du risque de méconnaître une lésion micro-invasive sous-jacente. Elle permet ainsi de sélectionner simplement et de manière reproductible les patientes pour lesquelles une abstention thérapeutique avec surveillance est envisageable et celles qui nécessitent un traitement en permettant de choisir entre un traitement destructeur ou une exérèse. 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, a priori par résection à l'anse, permettant d'obtenir une analyse histologique de la pièce.

Tableau 11 : Critères décisionnels pour le choix du traitement des lésions intra-épithéliales du col utérin. [56]

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 ^a
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

4. 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 [57,58]. 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 [59].
- § 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.

VI. Suivi post-thérapeutique (Figure 9):

Une fois la conisation, ou autre traitement, effectué, il est important de mettre un place un programme de dépistage renforcé pour suivre de près le risque de récurrence. Pour cela, le diagnostic peut se faire soit par colposcopie, soit par cytologie. Mais ces deux techniques présentent leurs limites. D'une part, la colposcopie est qualifiée de peu informative et d'autre part, la cytologie peut présenter un nombre conséquent de faux négatifs [60]. En plus de leurs sensibilités insuffisantes, le problème réside en la difficulté de conformer les patientes à un suivi prolongé [61]. En ce qui concerne ce suivi post-conisation, des études ont montré que la majorité des récurrences apparaissent dans les deux ans après la chirurgie. Mais sachant que les CIN progressent sur plusieurs années, il serait plus prudent de suivre les patientes plutôt sur une vingtaine d'années [62].

On distingue 2 périodes de suivi :

- § la période initiale (2 ans) où le but est de diagnostiquer les lésions résiduelles : un premier contrôle par colposcopie et frottis est nécessaire à 6 mois et les recommandations du Collège des Gynécologues et Obstétriciens Français sont en faveur de l'utilisation d'une recherche directe du virus HPV au niveau du col utérin (acte non remboursé par la sécurité sociale dans cette indication) puis en cas de négativité des tests un contrôle à 1 an.
- § la période secondaire où l'on va rechercher des lésions cervicales vaginales ou périnéales (vulve anus) par un examen clinique annuel avec frottis annuel sur une période prolongée (au moins 25 ans).

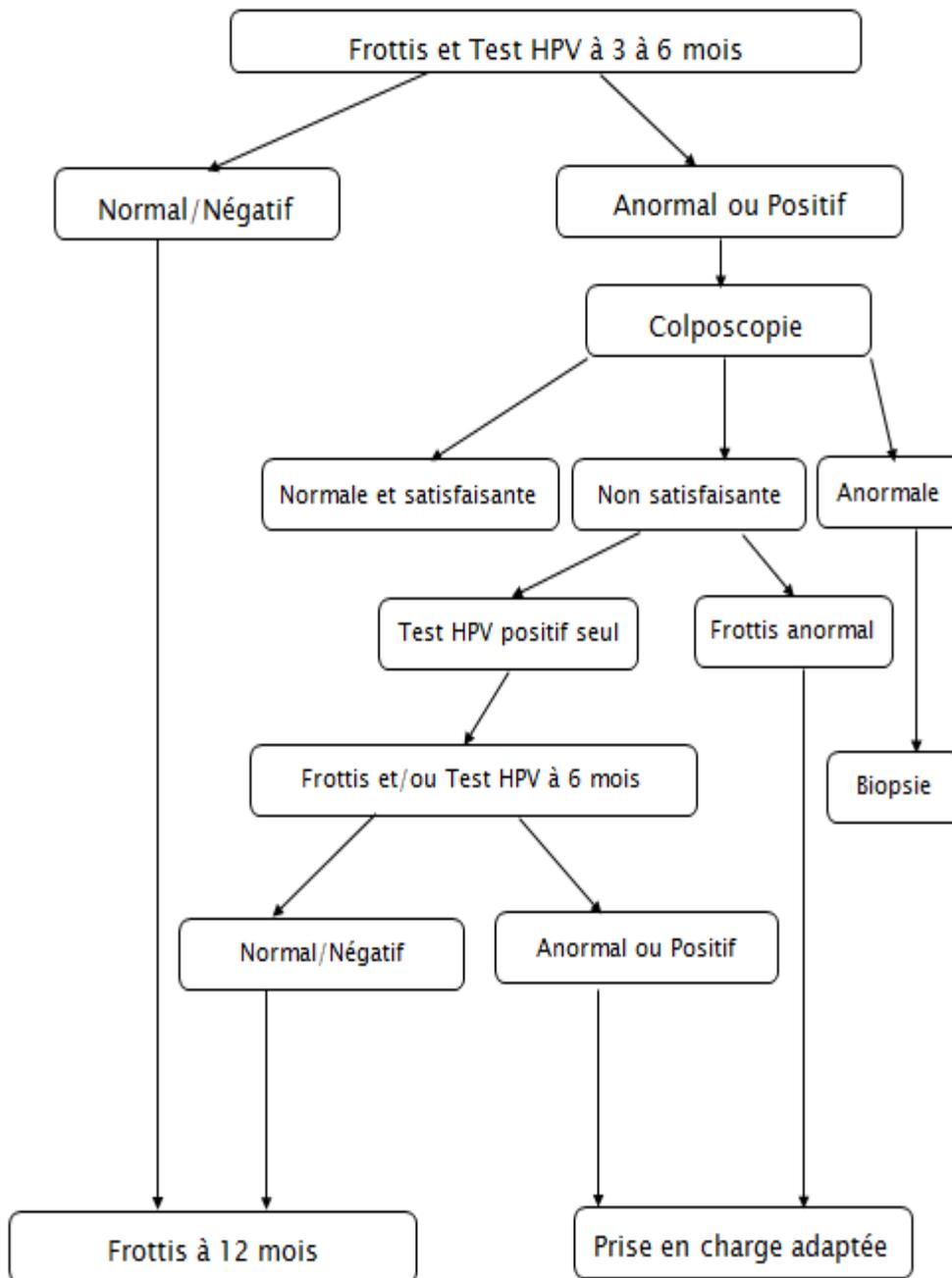


Figure 10 : Arbre décisionnel de la surveillance post-thérapeutique après conisation pour lésion de haut grade (à l'exclusion des adénocarcinomes in situ)[61]

VII. La prévention du cancer du col utérin :

Les nouvelles orientations de l'Organisation mondiale de la Santé visent à aider les pays à mieux prévenir et combattre le cancer du col de l'utérus. Cette maladie est l'une des formes de cancer les plus meurtrières pour les femmes puisqu'on lui impute plus de 270 000 décès par an, dont 85% surviennent dans les pays en développement; or on pourrait très facilement l'éviter.

Les principaux éléments des nouvelles orientations sont les suivants:

A. Vacciner les filles de 9 à 13 ans en leur administrant 2 doses de vaccin anti PVH afin de prévenir l'infection due au papillomavirus humain (PVH), le virus responsable de la plupart des cas de cancer du col utérin. Le protocole allégé, qui comprend 2 doses, s'est avéré aussi efficace que le protocole actuel de 3 doses. Ce changement facilitera l'administration du vaccin.

En outre, il en réduit le coût, ce qui est capital pour les pays à revenu faible ou intermédiaire où les budgets nationaux de santé sont limités alors que le besoin de vaccins contre le PVH est le plus aigu.

B. Utiliser les tests de dépistage du PVH pour prévenir le cancer du col de l'utérus chez la femme. Grâce au test de dépistage du PVH, la fréquence des contrôles est appelée à diminuer. Quand le test est négatif, la personne ne devrait pas subir de nouveau dépistage au moins dans les 5 ans qui suivent, mais devrait s'y soumettre au bout de 10 ans. Cela représente une économie substantielle pour les systèmes de santé par rapport à d'autres types de tests.

C. Communiquer plus largement. Au lieu de se concentrer essentiellement sur la promotion du dépistage auprès des femmes de plus de 29 ans, le guide

recommande de communiquer avec un public plus large : les adolescents, les parents, les éducateurs, les dirigeants et les personnes travaillant à différents niveaux du système de santé afin d'atteindre les femmes tout au long de leur vie.

D. S'attaquer aux inégalités

Au cours des 30 dernières années, les taux de cancer du col de l'utérus ont chuté dans une grande partie du monde développé, essentiellement grâce aux programmes de dépistage et de traitement. Pendant la même période, toutefois, ceux enregistrés dans la plupart des pays en développement ont augmenté ou sont restés stables, souvent en raison d'un accès limité aux services de santé, d'un manque de sensibilisation et de l'absence de programmes de dépistage et de traitement.

Les nouvelles orientations de l'OMS proposent aux pouvoirs publics et aux prestataires de soins de santé une approche globale de la prévention et de la lutte contre le cancer du col de l'utérus. Également désigné sous le terme de «Livre rose», le guide souligne les innovations récemment intervenues dans le domaine de la technologie et de la stratégie pour améliorer l'accès des femmes aux services de santé afin de prévenir et de combattre le cancer du col.

Les orientations recensent les principales possibilités et les âges charnières dans la vie d'une femme où l'on peut mettre en œuvre la prévention et la lutte contre le cancer du col, à savoir notamment:

- § La Prévention primaire: la vaccination contre le papillomavirus humain (PVH) cible les jeunes filles de 9 à 13 ans, dans le but d'aller à leur rencontre avant qu'elles ne commencent leur vie sexuelle.
- § La Prévention secondaire: l'accès aux technologies pour les femmes de plus de 30 ans, comme l'inspection visuelle du col après application

d'acide acétique ou le dépistage du PVH, suivi du traitement des lésions précancéreuses détectées, lesquelles peuvent évoluer vers un cancer du col utérin.

§ La Prévention tertiaire: l'accès au traitement du cancer et à la prise en charge pour les femmes de tout âge, y compris la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

§ Lorsque le traitement curatif n'est plus une option, l'accès aux soins palliatifs est fondamental.

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

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

2. Pour une meilleure approche diagnostique :

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

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

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

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

3. Pour une meilleure approche thérapeutique:

Malgré l'efficacité thérapeutique de la conisation, les complications obstétricales auxquelles elle expose doivent être prises en considération lors de l'indication thérapeutique vue que les lésions précancéreuses semblent toucher des femmes de plus en plus jeunes et désireuses de grossesse. Egalement cette technique augmente par la suite le nombre de colposcopies insatisfaisantes compromettant ainsi le suivi post-thérapeutique et rendant la colposcopie plus difficilement réalisable.

Le recours à un traitement par résection à l'anse diathermique semble ainsi plus raisonnable car il s'agit d'une technique à la fois simple, nécessitant un

matériel peu coûteux, réalisable en ambulatoire, sous anesthésie locale et sous contrôle colposcopique direct permettant une résection d'un volume parfaitement adapté, généralement inférieur à celui obtenu par conisation. Elle permet également de conserver la possibilité d'un suivi colposcopique ultérieur en limitant le risque de colposcopie insatisfaisante par sténose de l'orifice cervical ou par une JPC endocervicale de type 3.

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

CONCLUSION

Au terme de ce travail, nous 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.

Annexe 1 : Index colposcopique modifié de Reid

caractéristiques	0 points	1 point	2 points
Couleur de la zone acidophile	Blanchiment de faible intensité ; zones acidophiles d'un blanc neigeux, brillantes ; zones acidophiles indistinctes ; zones acidophiles transparentes ; zones acidophiles au-delà de la zone de remaniement	Zones acidophiles d'un blanc grisâtre avec une surface brillante	Blanc d'huître, terne ; Gris
Marges de la lésion acidophile et configuration surface	Marges duveteuses ; lésions aux marges déchiquetées, anguleuses ; lésions planes aux marges indistinctes ; surface microcondylomateuse ou micropapillaire	Lésions régulières aux marges lisses et franches	Marges enroulées desquamantes ; démarcations internes (une zone centrale de modification de haut grade et une zone périphérique de modification de bas grade)
Vaisseaux	Vaisseaux fins et uniformes ; Ponctuations ou mosaïques fines peu définies ; vaisseaux au-delà de la limite de la zone de remaniement ; vaisseaux fins à l'intérieur de lésions microcondylomateuses ou micropapillaires	Absence de vaisseaux	Ponctuations ou mosaïques larges et bien définies

<p>Imprégnation à l'iode</p>	<p>Imprégnation positive à l'iode donnant une couleur brun acajou ; imprégnation négative des lésions totalisant 3 points ou moins dans les trois catégories ci-dessus</p>	<p>Imprégnation partielle à l'iode par une lésion totalisant 4 points ou plus dans les trois catégories ci-dessus - aspect tacheté, versicolore (couleur changeante)</p>	<p>Imprégnation négative à l'iode par une lésion totalisant 4 points ou plus dans les trois critères cités ci-dessus</p>
------------------------------	--	--	--

ANNEXE N°2

Fiche d'exploitation

Identité			
Nom :	Date d'entrée :		
Prénom :	Date de sortie :		
Age :	IP :		
Profession :			
Origine géographique :	Urbain <input type="checkbox"/>	Rural <input type="checkbox"/>	
Lieu de résidence :	Urbain <input type="checkbox"/>	Rural <input type="checkbox"/>	
Niveau socio-économique :	BNSE <input type="checkbox"/>	MNSE <input type="checkbox"/>	BNSE <input type="checkbox"/>
Circonstances de découverte			
Dépistage par frottis cervico-vaginal pour la 1 ^{ère} fois :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Suivi cytologique par frottis cervico-vaginal :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Si OUI résultat du frottis cervico-vaginal ancien :	Normal <input type="checkbox"/>	Anormal <input type="checkbox"/>	
Type d'anomalie :	Inflammatoire <input type="checkbox"/>	LSIL <input type="checkbox"/>	HSIL <input type="checkbox"/> ASC-H <input type="checkbox"/>
	ASC-US <input type="checkbox"/>	Cancer micro-invasif <input type="checkbox"/>	Cancer invasif <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>
Signes cliniques d'appel :	Métrorragies <input type="checkbox"/>	Leucorrhées <input type="checkbox"/>	Dyspareunie <input type="checkbox"/>
	Douleurs pelviennes <input type="checkbox"/>		Autres symptômes <input type="checkbox"/>
Antécédents			
<u>ATDC Obstétricaux :</u>			
Gestité :	Nulligeste <input type="checkbox"/>	Paucigeste <input type="checkbox"/>	Multigeste <input type="checkbox"/> Non précisée <input type="checkbox"/>
Parité :	Nullipare <input type="checkbox"/>	Paucipare <input type="checkbox"/>	Multipare <input type="checkbox"/> Non précisée <input type="checkbox"/>
Fausse couche :	Oui <input type="checkbox"/>	Nombre <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
<u>ATCD Gynécologiques :</u>			
Age du premier rapport sexuel :	Précisé <input type="checkbox"/>		Non précisé <input type="checkbox"/>

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 <input type="checkbox"/>	LSIL <input type="checkbox"/>	HSIL <input type="checkbox"/>	ASC-H <input type="checkbox"/>
	ASC-US <input type="checkbox"/>	Cancer micro-invasif <input type="checkbox"/>	Cancer invasif <input type="checkbox"/>	Autre <input type="checkbox"/>
Typage HPV :	Fait <input type="checkbox"/>	Positif <input type="checkbox"/>	Négatif <input type="checkbox"/>	
	Non fait <input type="checkbox"/>			
Colposcopie :	Faite <input type="checkbox"/>	Non faite <input type="checkbox"/>		
	Normale <input type="checkbox"/>			
	Anormale <input type="checkbox"/>	Zone de jonction non vue <input type="checkbox"/>		TAG1 <input type="checkbox"/>
		TAG2 <input type="checkbox"/>	a <input type="checkbox"/>	b <input type="checkbox"/>
		c <input type="checkbox"/>		Cancer <input type="checkbox"/>
Biopsie dirigée :	Sur 1 quadrant <input type="checkbox"/>	Sur 2 quadrants <input type="checkbox"/>	Sur 3 quadrants et plus <input type="checkbox"/>	
Biopsie à l'aveugle :	Faite <input type="checkbox"/>	Non faite <input type="checkbox"/>		
Histologie				
Laboratoire d'histologie :	CHU HASSAN II <input type="checkbox"/>	Ailleurs <input type="checkbox"/>		
Résultats :	CIN1 <input type="checkbox"/>	CIN2 <input type="checkbox"/>	CIN3 <input type="checkbox"/>	Cancer micro-
	invasif <input type="checkbox"/>			
		Cancer invasif <input type="checkbox"/>	Autre <input type="checkbox"/>	
Conduite thérapeutique				
Prise en charge ambulatoire :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		
Résection à l'anse diathermique :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		
Conisation :	Au bistouri froid <input type="checkbox"/>	A l'anse diathermique <input type="checkbox"/>		
Hystérectomie :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		
Anatomie-pathologique				
Laboratoire d'anatomie pathologique :	CHU HASSAN II <input type="checkbox"/>	Ailleurs <input type="checkbox"/>		
Résultat de l'anatomie-pathologique :	CIN1 <input type="checkbox"/>	CIN2 <input type="checkbox"/>	CIN3 <input type="checkbox"/>	

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 3 : Index colposcopique modifié de Reid

caractéristiques	0 points	1 point	2 points
Couleur de la zone acidophile	Blanchiment de faible intensité ; zones acidophiles d'un blanc neigeux, brillantes ; zones acidophiles indistinctes ; zones acidophiles transparentes ; zones acidophiles au-delà de la zone de remaniement	Zones acidophiles d'un blanc grisâtre avec une surface brillante	Blanc d'huître, terne ; Gris
Marges de la lésion acidophile et configuration surface	Marges duveteuses ; lésions aux marges déchiquetées, anguleuses ; lésions planes aux marges indistinctes ; surface microcondylomateuse ou micropapillaire	Lésions régulières aux marges lisses et franches	Marges enroulées desquamantes ; démarcations internes (une zone centrale de modification de haut grade et une zone périphérique de modification de bas grade)
Vaisseaux	Vaisseaux fins et uniformes ; Ponctuations ou mosaïques fines peu définies ; vaisseaux au-delà de la limite de la zone de remaniement ; vaisseaux fins à l'intérieur de lésions microcondylomateuses ou micropapillaires	Absence de vaisseaux	Ponctuations ou mosaïques larges et bien définies

Imprégnation à l'iode	Imprégnation positive à l'iode donnant une couleur brun acajou ; imprégnation négative des lésions totalisant 3 points ou moins dans les trois catégories ci-dessus	Imprégnation partielle à l'iode par une lésion totalisant 4 points ou plus dans les trois catégories ci-dessus - aspect tacheté, versicolore (couleur changeante)	Imprégnation négative à l'iode par une lésion totalisant 4 points ou plus dans les trois critères cités ci-dessus
-----------------------	---	---	---

Référence :

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Programmes de dépistage du cancer du col. Guide du gestionnaire. Genève : OMS, 1993.
2. Hakama M, Chamberlain J, Day NE, Miller AB, Prorok PC. Evaluation of screening programmes for gynecological cancer. *Brit J Cancer* 1985 ; 52 : 669- 73.
3. 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.
4. Vassilakos P. Les lésions pavimenteuses intraépithéliales du col utérin et de la vulve. Nécessité d'un langage commun. In : Wechsler J, Zafrani ES. XVIe Congrès International des Anatomopathologistes de Langue Française. *Ann Pathol* 1992 ; 1 : 48- 55.
5. World Health Organisation-European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) : Cervical cancer control. General statements and guidelines. Paris : Monsonego J & Franco E eds. 1997.
6. Miller AB, Nazeer S, Fonn S, Brandup-Lukanow A, Rehman R, Cronie H, et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *Int J Cancer* 2000 ; 86 : 440-47
7. Cartier R., Cartier I., Colposcopie pratique (1993).
8. Claeys P, De Vuyst H, Mzenge G, Sande J, Dhondt V, Temmerman M. Integration of cervical screening in family planning clinics. *Int J Gynecol Obstet* 2003 ; 81 : 103-08.

9. Meye JF, Mabika B, Belembaogo E, EngongahBeka T, Minko-Mi Etoua D. Place du dépistage du cancer du col utérin au Gabon, étude sur 19 ans : 1977-1995. *Ann Pathol* 2001 ; 21 : 233-36.
10. Jamal A, Al-Maghrabi JA. Profile of Pap smear cytology in the Western region of Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2003 ; 11 : 1225-29.
11. Feldman JG, Chirgwin K, Dehovitz JA. The association of smoking and risk of condyloma acuminatum in women. *Obstet Gynecol* 1997;89:346-350
12. N. El Gnaoui, R. Saile, H. Benomar. Le frottis cervico-vaginal un test incontournable dans le dépistage des lésions du col de l'utérus. Reçu le 7 mai 2009, accepté le 9 juin 2009. ©Springer-Verlag France 2010. *J. Afr. Cancer* (2010) 2:9-13 DOI 10.1007/s12558-009-0049-5
13. Blohmer JU, Schmalisch G, Klette I, Grineisen Y, Kohls A, Guski H et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin, Germany. *Acta Cytol* 1999;43:195-200
14. Pearson SE, Whittaker J, Ireland D, Monaghan JM. Invasive cancer of the cervix after laser treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1989 ; 96 : 486-488.
15. Sigurdsson K. Trends in cervical intra-epithelial neoplasia in Iceland through 1995: evaluation of targeted age groups and screening intervals. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 ; 78 : 486-492
16. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 131-3.
17. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S1-S10.
18. Monsonego J. Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer. Paris, 2006.

19. IARC. IARC handbooks of cancer prevention Vol. 10: cervix cancer screening. Lyon, 2005. <http://screening.iarc.fr/doc/HANDBOOK10.pdf> (consulte le 12/03/2008).
20. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 2005 Mar;32(Suppl 1):S16-S24.
21. 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
22. 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
23. 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.
24. Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. Int J Cancer 2005;117(4):629-37.
25. Munoz N, Jacquard AC. What should be known for the introduction of an HPV vaccine? Presse Med 2008;37:1377-90.
26. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers, No.34. World Health Organization. Geneva, 1968.
27. Stratégies de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus : cytologie ou test HPV ? Revue francophone des laboratoires – SEPTEMBRE OCTOBRE 2008 - N°405.

28. M.-A. Benhmidoune, M. Aïterraïsse, 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.
29. Baldauf J.-J, Fender M, Youssef Azer Akladios C., Velten M. Le dépistage pécoce du cancer du col est-il justifié ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité 39 (2011) 358-363. Elsevier Masson. Tous droits réservés.
30. 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.
31. Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear. The Commonwealth Fund. New York, 1943.
32. 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(16):2114-9.
33. Anaes. Conduite a tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-uterin anormal - Actualisation 2002. Anaes. Saint-Denis, 2002.www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf (consulte le 13/03/2008).
34. Martin-Hirsch P, Paraskevoidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database SystRev 2010(6):CD001318.
35. 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.

36. Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de SS, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111(2):278-85.
37. 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.
38. 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.
39. Xavier Carcopino, Claire Camus, Philippe Halfon. Diagnostic et prise en charge clinique des infections cervicales à HPV. *Maladies infectieuses gynécologie*. ©2015 Elsevier Masson SAS.
40. John W. Sellors. R. Sankaranarayanan. Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants Centre international de Recherche sur le Cancer, 2004. ISBN : 92 832 0414 X.
41. 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.
42. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy and Cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev*. 2006; 32(7): 516-23.
43. Boulanger J.-C., Gondry J., Verhoest P. Colposcopie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 60-B-10, 2011.

-
44. Merguia J.-L., Carcopinob X., Marchettac J., Gondryd J., Boublib L.. 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
45. 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.
46. 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.
47. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
48. 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.
49. VAN Hentenryck, M., Noel, J. C. Simon, P. 2012. Obstetric and neonatal outcome after surgical treatment of cervical dysplasia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 162, 16-20.
50. Kliemann, L. M., Silva, M., Reinheimer, M., Rivoire, W. A., CAPP, E. Dos reis, R. 2012. Minimal cold knife conization height for high-grade cervical squamous intraepithelial lesion treatment. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 165, 342- 346.

51. Duggan, B. D., Felix, J. C., Muderspach, L. I., Gebhardt, J. A., Groshen, S., Morrow, C. P. Roman, L. D. 1999. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: A randomized, prospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180, 276-282.
52. Arbyn, M., Kyrgiou, M., Simoens, C., Raifu, A. O., Koliopoulos, G., Martin-hirsch, P., Prendiville, W. Paraskevaidis, E. 2008. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: metaanalysis. *BMJ*, 337, a1284.
53. Baldauf, J. J., Baulon, E., Thoma, V., Woronoff, A. S. AkladioS, C. Y. 2013. Conséquences obstétricales des conisations à l'anse diathermique et facteurs aggravants. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 42, 534-540.
54. 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.
55. 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.
56. Mergui JL, Marchetta J, Prendiville W, Gondry J, Carcopino X, Boubli L. Colposcopic risk assessment method and management guide. Eurogin Monaco 2010.
57. 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.

58. 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.
59. Boman F., Duhamel A., Trinh D.Q., Farré I., Collinet P., Leroy J.-L., Beuscart R.. Correspondance histologique des frottis cervico-utérins détectant un cancer ou une lésion de haut grade. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 32 (2004) 404–408.
60. Graesslin, O., Dedecker, F., Collinet, P., Jouve, E., Urbaniack, D., Leroy, J. L., Boulanger, J. C. Quéreux, C. 2006. Prise en charge de l'adénocarcinome in situ du col utérin. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 34, 1178-1184.
61. Mergui, J. L. Levêque, J. 2008. Quel suivi après traitement chirurgical d'une lésion de haut grade du col utérin ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 36, 441-447.
62. Serati, M., Siesto, G., Carollo, S., Formenti, G., Riva, C., Cromi, A. Ghezzi F. 2012. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 165, 86-90.