

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Hédon*

Sixième partie  
**Colposcopie**



*38<sup>es</sup> JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2014*

# Optimiser sa pratique colposcopique : quand suspecter une éventuelle invasion ?

J. RIMAILHO  
(Toulouse)

## Résumé

*Le cancer invasif est la hantise de tous les colposcopistes. Facilement évoqué quand il existe des signes cliniques, c'est généralement après un frottis anormal, évoquant des anomalies de haut grade, qu'il faut y penser, surtout s'il existe des circonstances favorisantes.*

*La colposcopie visualise la lésion sur laquelle seront réalisées des biopsies orientées. Sa faible valeur prédictive sur l'histologie finale est toutefois meilleure lorsqu'elle est réalisée après un frottis de haut grade, et lorsque la jonction est visualisée en totalité.*

*Si le diagnostic d'invasion ne peut être affirmé que par l'anatomopathologie, il peut tout de même être suspecté sur des signes colposcopiques par un opérateur expérimenté, dont l'attention aura été aiguïlée par le contexte.*

*Cette expertise colposcopique est d'autant plus précieuse au cours de la grossesse, ou dans la surveillance au long cours des immunodéprimées, compte tenu des conséquences spécifiques chez ces patientes.*

Hôpital de Rangueil - CHU de Toulouse - Service de chirurgie générale et gynécologique - 1 avenue Jean Poulhès - TSA 50032 - 31059 Toulouse cedex 9

Correspondance : rimailho.j@chu-toulouse.fr

*Mots clés : colposcopie, signes de gravité, biopsie, cancer cervical intraépithelial, invasion, conisation*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Je soussigné, Jacques Rimailho, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

## INTRODUCTION

Le cancer invasif du col utérin peut être suspecté devant des signes cliniques évidents à un stade évolué, tels que les métrorragies provoquées, une ulcération ou une induration bourgeonnante du col visible à l'œil nu, mais ne peut être affirmé que sur la biopsie [1].

Lorsqu'aucune lésion patente n'est visible à l'œil nu, à un stade infraclinique, l'indication de la colposcopie est le plus souvent posée sur une anomalie cytologique, dont l'intensité est corrélée au risque de cancer invasif [2,3], ou de la persistance d'une infection à HPV à haut risque [4]. Cette colposcopie a pour but de localiser la lésion, d'en décrire les aspects les plus péjoratifs afin de choisir le meilleur site à biopsier [5]. Chaque fois que cela est possible, il est préférable d'obtenir le diagnostic d'invasion par une biopsie réalisée sous colposcopie, plutôt que sur une pièce de conisation, le « see and treat » des Anglo-Saxons étant déconseillé chez la femme non ménopausée, en raison du risque de sur-traitements [6].

Cette expertise colposcopique est plus compliquée dans certaines situations particulières, comme la grossesse ou l'immunodépression, où elle peut prendre toute sa valeur comme aide à la prise de décisions souvent difficiles et collégiales.

## I. L'INDICATION DE LA COLPOSCOPIE

En dehors de signes cliniques évocateurs, l'indication de la colposcopie est posée à partir de résultats anormaux du frottis, voire de la persistance d'une infection à HPV à haut risque. Plusieurs critères peuvent, à ce stade, alerter le colposcopiste sur le risque théorique d'invasion : l'âge de la patiente, l'intensité des anomalies cytologiques au frottis, la notion de persistance d'une infection à HPV HR, des antécédents spécifiques.

### I.1. L'âge de la patiente

L'incidence du cancer du col utérin en France, selon les données épidémiologiques de l'Institut de veille sanitaire (InVS) de 2008, débute à 20 ans, s'accroît progressivement jusqu'à 40 ans, avec un pic d'incidence de 20 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an, puis se stabilise en plateau à partir de 50 ans, à 17 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an, sans fléchir jusqu'aux âges les plus avancés.

### I.2. Les résultats du frottis

Le risque d'invasion est largement influencé par l'intensité des anomalies cytologiques : dans l'étude randomisée de Solomon (*Alts study*), après un premier frottis Ascus, le risque de CIN2+ est de 11 % (5,1 % de CIN3), et le risque de cancer < 1 %. Après un frottis LSIL, le risque de CIN2+ est de 20 % alors que la valeur prédictive d'une cytologie HSIL est très spécifique, dépassant 90 % [2, 3]. C'est donc dans ces derniers cas que le risque de méconnaître une invasion est le plus grand.

### I.3. La persistance d'une infection HPV HR

L'absence de clairance d'une infection génitale à HPV HR est clairement corrélée à un risque accru de cancer cervical [4], et nécessite un suivi cytologique et colposcopique régulier.

#### I.4. Les antécédents et les facteurs de risque associés

Les antécédents de dysplasie cervicale augmentent le risque ultérieur de cancer cervical et vaginal, sans limite dans le temps [7], de même que les facteurs de risque classiquement reconnus (tabac, immunodépression...).

Au total, avant même de débiter l'examen, le colposcopiste doit avoir recueilli toutes les informations qui peuvent l'alerter sur le risque de méconnaître un cancer invasif.

## II. LE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE D'INVASION

La fiabilité du diagnostic histologique dépend du site prélevé et de la qualité de la biopsie. Il est donc nécessaire de faire plusieurs biopsies de bonne qualité, bien orientées, suffisamment profondes, emportant de l'épithélium et du chorion, si l'on veut affirmer une invasion, sur les constatations de la colposcopie [8].

Il est possible de sous-estimer une lésion, par des biopsies réalisées trop en périphérie d'une lésion, qui ne montrerait que des anomalies mineures, ou au centre d'une ulcération, sur un chorion désépithélialisé, non infiltré.

### II.1. Quels critères histologiques permettent d'affirmer l'invasion ?

L'invasion du chorion par l'épithélium pavimenteux dysplasique est définie par la rupture de la membrane basale sur une étendue plus ou moins limitée, et une profondeur variable. Ce franchissement de la membrane basale par le tissu tumoral a pour conséquence d'amener des cellules tumorales au contact des veines ou des vaisseaux lymphatiques du chorion, par lesquels elles peuvent essaimer pour donner des métastases à distance.

Cette invasion a d'autres conséquences tissulaires :

- **sur les cellules basales de l'épithélium pavimenteux** tumoral, étroites et régulièrement rangées avant l'invasion, qui deviennent larges et claires après l'invasion, parfois avec un aspect nodulaire ;

- **sur le chorion**, qui subit une infiltration lymphocytaire avec des signes d'inflammation : œdème, vasodilatation des capillaires.

Lorsque l'invasion infraclinique est patente en colposcopie, le diagnostic peut être obtenu par de simples biopsies, à condition d'obtenir un échantillon tumoral suffisamment représentatif de l'épithélium et du chorion infiltré.

Par contre, le diagnostic de micro-invasion, qui nécessite l'observation complète et quantifiée de la zone invasive, ne peut s'obtenir sur de simples biopsies réalisées sous colposcopie et exige l'analyse d'une pièce de conisation.

## **II.2. Quels sont les conséquences visuelles attendues de l'infiltration ?**

L'image colposcopique correspond à la visualisation du tissu conjonctif à travers un écran, qui est l'épithélium de recouvrement. Les images observées dépendent des variations physiologiques ou pathologiques de ces deux tissus :

- l'épithélium pavimenteux s'épaissit, se nécrose ou s'ulcère ;
- le chorion devient inflammatoire, avec une vascularisation plus ou moins régulière.

Dans les dysplasies, l'épithélium dysplasique recouvre le tissu conjonctif avec des rapports cohérents et réguliers. Lorsque survient l'invasion, l'épithélium et le tissu conjonctif se mélangent de façon anarchique, chacun proliférant pour son propre compte, avec une nécrose des tissus vascularisés. L'intensité de la sémiologie colposcopique est corrélée à l'étendue de l'invasion, à l'œdème ou à la fibrose du tissu conjonctif, et à l'importance de la nécrose tissulaire. Malheureusement, ces modifications de l'épithélium peuvent être observées également au cours de cervicites, ou de carence estrogénique, ce qui pénalise la spécificité de cette sémiologie.

## **III. FIABILITÉ DU DIAGNOSTIC COLPOSCOPIQUE**

La colposcopie est malheureusement imparfaite, car bien que sa sensibilité soit excellente, sa spécificité est médiocre, et ses résultats sont soumis à la subjectivité de l'opérateur et à l'imprécision de la biopsie.

### III.1. Valeur de la biopsie dirigée

La subjectivité de l'examen colposcopique, illustrée par la faible reproductivité inter-observateur [9], influence probablement la valeur prédictive de la biopsie dirigée. Le degré de concordance entre la biopsie dirigée sous colposcopie et le résultat de la conisation est excellent et concordant à un degré près dans 73 à 76 % des cas, pour les lésions non invasives [10].

Baldauf [11] a montré dans une étude portant sur 567 cas que la sensibilité de la biopsie dirigée n'était que de 81,2 % pour l'invasion occulte, et de 31,2 % pour la micro-invasion. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Boulanger [1] qui objective une meilleure valeur prédictive de la colposcopie sur l'histologie pour les CIN2-3 que pour les cancers, quel que soit le degré d'invasion. Bien que dans cette étude la valeur prédictive paraisse meilleure chez les experts (50 %) que chez les non-experts (35 %), la prédiction histologique des experts ne méconnaît pas moins d'une invasion sur deux. Ces chiffres rendent bien compte de la difficulté rencontrée par les colposcopistes, même expérimentés, pour suspecter l'invasion, alors qu'ils identifient facilement une dysplasie de haut grade. Malgré ces limites, personne n'imaginerait aujourd'hui se passer de l'examen colposcopique pour évaluer une CIN, avec une spécificité optimisée dans la l'évaluation des hauts grades [9].

La colposcopie n'ayant ni l'ambition ni la possibilité de faire un diagnostic histologique, le diagnostic d'invasion ne peut qu'être évoqué devant certains aspects des modifications tissulaires du col utérin :

- en dehors des situations particulières, pour ne pas sous-estimer une authentique lésion infiltrante (cancer IB infraclinique) et éviter de passer par l'étape diagnostique de la conisation. Devant une CIN2+ histologique, la suspicion colposcopique d'une micro-invasion ne peut éviter la conisation si la biopsie ne l'a pas objectivée, car seul l'examen anatomopathologique peut permettre le diagnostic et le *grading* de la micro-invasion ;
- mais aussi lors de la grossesse, ou du suivi des immuno-déprimées, car la connaissance des signes de gravité est une aide précieuse à la prise de décisions parfois difficiles.

### **III.2. Quels sont les signes de gravité colposcopiques qui doivent faire évoquer la possibilité d'une micro-invasion ou d'une invasion ?**

Le contexte de l'examen est fondamental, car le risque d'invasion est corrélé à l'âge, à la gravité de la cytologie et aux antécédents. Ces signes, largement étudiés dans les années 80 par Kierkegaard, Hellberg et Reid, sont décrits dans de nombreux textes de référence [1, 8, 12-14].

#### ***III.2.a. Examen sans préparation***

En colposcopie, l'examen sans préparation est fondamental. Trop souvent éludé par le colposcopiste débutant qui se prive ainsi de données essentielles au diagnostic, il permet de reconnaître un certain nombre de signes dont l'association plus ou moins complète donnera l'alerte : rougeur, vaisseaux atypiques, irrégularités de surface de l'épithélium, ou plus exceptionnellement des tâches jaunes.

*III.2.a.i. Une zone rouge*, très banale à l'examen sans préparation, témoigne toujours d'une congestion du chorion qui peut se rencontrer dans deux types de situations.

- *L'épithélium de recouvrement est intact*

L'existence d'une zone rouge péri-orificielle est quasi constante et très banale car la colposcopie permet la visualisation du tissu conjonctif très vascularisé, à travers l'écran épithélial non vascularisé qui le recouvre. L'épithélium pavimenteux étant plus épais (une vingtaine de couches de cellules) que l'épithélium cylindrique (une seule couche de cellules), cette rougeur témoigne souvent d'une simple ectopie qui sera reconnue facilement dès l'identification des papilles cylindriques. Très banale également, la rougeur de la cervicite correspond à l'hypervascularisation du chorion, conséquence de l'inflammation. Là encore le contexte de la colposcopie permettra de faire la différence, et dans les cas douteux, en particulier si elle s'accompagne de métrorragies provoquées, il est souhaitable de refaire un bilan cervical complet après un traitement local.

Ailleurs la rougeur sera modifiée par l'application de l'acide acétique, par l'apparition d'une zone acidophile intense, traduisant une inflammation du chorion au-dessous d'une modification substantielle de l'épithélium. Cette caractéristique définit la transformation atypique de grade II de la terminologie française, incitant à rechercher d'autres signes de gravité associés.



• *L'épithélium de recouvrement est modifié dans son relief*

Deux types de modifications de surface de l'épithélium sont évocateurs d'une transformation maligne :

- les surfaces irrégulières en addition, que sont les bourgeonnements, qu'ils soient indurés, scléreux, ou friables et hémorragiques ;
- les surfaces irrégulières en soustraction, ulcérations ou érosions, qu'elles soient orificielles ou au milieu d'une zone de transformation atypique, étendues ou localisées.

*III.2.a.ii. Une tache jaune*, très rare et exceptionnellement isolée, révélatrice d'une nécrose localisée, est le plus souvent en rapport avec une localisation secondaire néoplasique dans le chorion.

*III.2.a.iii. Les vaisseaux irréguliers* prennent toute leur valeur lorsqu'ils sont associés à des modifications de surface (acidophilie intense et/ou érosions), témoignant de l'irrégularité de l'épaisseur de l'épithélium de recouvrement, avec une origine et une arborisation indiscernable. L'irrégularité des vaisseaux est définie par leur aspect : volume trop important, sans arborescence, dont le trajet paraît trop rigide. Classiquement, leur trajet donne l'impression de « *venir de nulle part pour se rendre nulle part* ».

***III.2.b. À l'acide acétique***

Une acidophilie intense, avec des zones grisâtres et des irrégularités de reliefs (failles, orifices glandulaires cernés) traduit de profonds remaniements de l'épithélium de recouvrement.

À cette phase, les zones rouges qui restent rouges sont très suspectes car évoquant un amoindrissement de l'épithélium de recouvrement, et posent le problème du diagnostic différentiel entre une ulcération tumorale et une érosion inflammatoire. L'association de zones rouges à l'examen sans préparation, qui restent rouges après application d'acide acétique, à des zones acidophiles intenses, à proportions au moins égales, définit le tableau colposcopique du remaniement destructif, correspondant à la transformation atypique de grade 2c de la terminologie de la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV).

***III.2.c. Au lugol***

Les zones jaune paille, à bords surélevés, étendues, friables ou ulcérées sont également très suspectes.

### ***III.2.d. La jonction pavimento-cylindrique et les vaisseaux atypiques***

Plusieurs études ont montré que la non-visualisation de la jonction (TZ3) était plus fréquemment associée à une lésion invasive (61 % de TZ3 dans les micro-invasifs, 71 % dans les invasifs) qu'à une lésion intraépithéliale (14 % des CIN).

Des vaisseaux atypiques sont retrouvés dans 44 % des micro-invasifs et 84 % des invasifs [15, 16].

### ***III.2.e. Que penser de la colposcopie assistée ?***

Plusieurs tentatives d'amélioration de la spécificité de la biopsie, en assistant la colposcopie par des techniques d'évaluation des modifications physiques des tissus tumoraux : microscopie confocale [17], spectroscopie de fluorescence [18], spectroscopie par impédance électrique [19], ont été réalisées sans être vraiment convaincantes.

Au total, les signes colposcopiques de gravité ont peu de valeur isolément, ou dans un contexte de cervico-vaginite, mais leur association à des degrés plus ou moins importants, après un frottis anormal et en dehors de toute infection vaginale, ont une grande valeur pour alerter sur la possible transformation d'une CIN, d'autant plus que la zone de transformation est étendue en surface et que la jonction est endocervicale non vue en totalité [5].

## **IV. QUE FAIRE SI L'ON SUSPECTE UNE INVASION DEVANT UNE CIN ?**

**L'obtention d'une preuve histologique est indispensable**, et nécessite un prélèvement biopsique suffisant, en particulier du chorion, pour que l'infiltration puisse être affirmée par le pathologiste. Si cette preuve ne peut être obtenue par des biopsies sous colposcopie, le recours à la conisation diagnostique devient indispensable, dont l'examen par des coupes sériées rapprochées sera parfois nécessaire pour affirmer l'invasion.

### **IV.1. Les diagnostics différentiels**

La distinction avec les cols inflammatoires peut être difficile, en particulier quand il s'agit d'une inflammation chronique, génératrice de

métrorragies provoquées. La suspicion ne pourra être levée qu'après la répétition négative des examens cytologiques et biopsiques. En cas de doute, il est préconisé de refaire les examens une quinzaine de jours après un traitement local [1-13].

## IV.2. Les situations particulières à haut risque

### IV.2.a. *La femme enceinte*

Les femmes chez lesquelles on a diagnostiqué une CIN de haut grade pendant la grossesse pourront être réexaminées après la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse. Si la maladie n'évolue pas, la patiente sera revue 2 à 3 mois après l'accouchement pour faire une biopsie afin d'établir un diagnostic définitif et mettre en place un traitement approprié des lésions [13]. La difficulté d'identifier une invasion est acutisée par les modifications physiologiques de la grossesse (œdème du col, hypervascularisation, déciduose, mucus).

### IV.2.b. *L'immunodéprimée*

Chez les immunodéprimées, les cancers du col sont plus agressifs, diagnostiqués à un stade plus avancé, avec un intervalle diagnostic-décès diminué, et un bénéfice minime des thérapies antivirales sans impact sur la survie [20]. La méta-analyse de Schulz montre que l'incidence standardisée du cancer du col utérin est globalement plus élevée chez l'immunodéprimée que dans la population générale, avec un risque deux fois supérieur chez les séropositives HIV que chez les transplantées [21]. Il n'y a pas de données contributives pour les immunodéprimées suivant une biothérapie pour une maladie auto-immune.

## CONCLUSION

Le diagnostic d'une invasion débutante est un challenge pour le colposcopiste, qui comme l'évoquait Cartier, « *doit avoir la hantise des petits cancers et des cancers occultes, car c'est le domaine le plus difficile de la colposcopie et où le risque d'erreur est le plus grand* » [8].

Une grande expérience basée sur une formation continue et une pratique régulière de la colposcopie sont indispensables pour pouvoir reconnaître une infiltration débutante, en s'appuyant sur le contexte et

les signes péjoratifs. Chaque fois qu'une invasion est suspectée par l'examen colposcopique indiqué sur des anomalies cytologiques de haut grade, le recours à la conisation est indispensable, si elle ne peut être quantifiée sur les simples biopsies [22].

## Bibliographie

- [1] Boulanger JC, Gondry J, Verhoest P. Colposcopie. EMC-Gynécologie, Elsevier Masson 2011:1-13.
- [2] Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-299.
- [3] Soost HJ, Lange H, Lehmacher W, Ruffing-Kullman B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol* 1991;35(1):8-14.
- [4] Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, Hsieh CY, Liaw KL, Hsing AW, Chen CJ; CBCSP-HPV Study Group. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011 Sep 21;103(18):1387-96.
- [5] Bergeron C. Étude critique de la fiabilité de l'évaluation colposcopique. *JTA* 1998.
- [6] Biggig MA, Colding BW, Pearson P, Read MD, Swingler GR. Colposcopic diagnosis and treatment of cervical neoplasia at a single visit. *Lancet* 1990;336:229-231.
- [7] Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ* 2014 Jan 14;348:f7361.
- [8] Cartier R. Colposcopie pratique. 1984.
- [9] Mitchell MF, Scontenfeld D, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998 Apr;91(4):626-31.
- [10] Cinel A, Oselladore M, Insacco E, Minucci D. The accuracy of colposcopically directed biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990;11(6):433-7.
- [11] Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997 May;76(5):468-73.
- [12] Marchetta J, Descamps P. Les signes de gravité en colposcopie. Mises à jour en Gynécologie Médicale. CNGOF 2009.
- [13] Colposcopy and programme management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Second edition, NHSCSP May 2010;20.
- [14] Sellors JW, Sankaranarayanan. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Lyon, IARC, 2003.
- [15] Hopman EH, Kenemans P, Helmerhorst TJ. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53(2):97-106.
- [16] Sillman F, Boyce J, Fruchter R. The significance of atypical vessels and neovascularization in cervical neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139(2):154-159.
- [17] Tan J, Quinn MA, Pyman JM, Delaney PM, McLaren WJ. Detection of cervical intraepithelial neoplasia in vivo using confocal endomicroscopy. *BJOG* 2009 Nov;116(12):1663-70.
- [18] Bogaards A, Aalders MC, Zeyl CC, de Blok S, Dannecker C, Hillemanns P, Stepp H, Sterenberg HJ. Localization and staging of cervical intraepithelial neoplasia using double ratio fluorescence imaging. *J Biomed Opt* 2002 Apr;7(2):215-20.
- [19] Balasubramani L, Brown BH, Healey J, Tidy JA. The detection of cervical intraepithelial neoplasia by electrical impedance spectroscopy: the effects of acetic acid and tissue homogeneity. *Gynecol Oncol* 2009 Nov;115(2):267-71.
- [20] De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17(6);545-554.
- [21] Schulz T. Cancer and viral infections in immunocompromised individuals. *Int J Cancer* 2009 Oct 15;125(8):1755-363.
- [22] Boonlikit S, Asavapiriyantont P, Junghuttakarssatit P, Tuipae S, Supakarpongkul 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.