

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

Sixième partie
Colposcopie



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Quand et comment faire un traitement par résection ?

X. CARCOPINO *, L. BOUBLI
(Marseille)

Résumé

Lorsque nous réalisons une résection à l'anse diathermique (RAD) pour une lésion intraépithéliale du col de l'utérus (CIN), ce n'est pas un cancer que nous traitons, mais un risque pour une patiente de développer un jour un cancer. Le recul progressif de l'âge de la première grossesse et la connaissance des risques obstétricaux et néonataux secondaires à une RAD nous obligent à mieux cibler nos indications thérapeutiques. Si le diagnostic de CIN2-3 impose classiquement la réalisation d'une RAD, ce traitement sera d'autant plus indiqué que la patiente est plus âgée, que le frottis de départ est de haut grade avec une concordance des données de la colposcopie et de la biopsie, que la lésion est étendue ou que la jonction n'est pas entièrement visible. Dans tous les cas ce traitement devra être réalisé sous contrôle colposcopique direct, par un opérateur expérimenté, ceci afin de guider le geste et de réaliser un traitement « sur mesure » à la

- 1 - Hôpital Nord - Service de gynécologie obstétrique - Assistance publique des hôpitaux de Marseille (APHM) - Chemin des Bourrelly - 13915 Marseille cedex 20
- 2 - Université d'Aix-Marseille - Université (AMU) - Faculté de médecine - 27 boulevard Jean Moulin - 13385 Marseille cedex 05

* Correspondance : xcarco@free.fr

fois complet, s'adaptant à la topographie de la lésion, aux limites de la zone de transformation, et à la morphologie cervicale, tout en étant le plus conservateur possible. Avant d'être un geste chirurgical, la RAD est avant tout un geste colposcopique. Il est indispensable qu'elle soit réalisée par des praticiens ayant une expérience en pathologie cervicale et en colposcopie. Lors de la réalisation d'une conisation, parce qu'elle permet d'atteindre le difficile équilibre entre une exérèse minimale et des marges saines, la vision colposcopique directe doit être systématiquement utilisée.

Mots clés : néoplasie cervicale intraépithéliale, traitement, résection à l'anse diathermique, indications, colposcopie

Déclaration publique d'intérêt

- Je soussigné, Carcopino Xavier, déclare avoir un intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté : expertise pour les laboratoires Sanofi Pasteur MSD et GSK.
- Je soussigné, Boubli Léon, déclare avoir un intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté : expertise pour les laboratoires Sanofi Pasteur MSD et GSK.

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est un des rares cancers présentant toutes les caractéristiques justifiant la mise en œuvre de son dépistage. C'est une maladie fréquente, dont l'évolution est lente et caractérisée par l'existence de lésions précancéreuses, les néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN), pour lesquelles il existe un traitement efficace permettant d'éviter l'évolution vers un cancer. Enfin, il existe un test de dépistage efficace, bien accepté par les patientes et peu coûteux : le frottis cervico-utérin (FCU). En France, le dépistage par FCU est actuellement recommandé tous les 3 ans chez les femmes de 25 à 65 ans après deux FCU normaux consécutifs réalisés à un an d'intervalle [1]. La découverte d'un FCU anormal impose la réalisation d'une coloscopie, examen diagnostique de référence [2, 3]. Elle permettra la réalisation éventuelle de biopsies dirigées permettant un diagnostic histologique précis et l'adaptation de la prise en charge [4, 5]. Cette stratégie colposcopique doit classiquement être proposée après un FCU de haut grade, ASC-H ou AGC, après un ou plusieurs FCU de bas grade, après un FCU ASCUS ou, idéalement, après un FCU ASCUS avec test HPV positif. Au cours des dernières décennies, la mise en place de cette stratégie de prévention secondaire par le dépistage et le traitement des CIN a fait la preuve de son efficacité en permettant la réduction de l'incidence et de la mortalité du cancer du col utérin [6-8]. Ainsi, alors qu'il est le problème majeur de santé publique dans le monde et plus particulièrement dans les pays en voie de développement, en France le cancer du col n'est plus que le dix-huitième cancer observé avec 3 028 nouveaux cas estimés et 1 102 décès en 2012 [9].

Au fil des années, l'évolution de la connaissance de l'histoire naturelle et du risque de progression des CIN, mis en balance avec la connaissance de la morbidité des traitements, a permis de mieux cibler leur prise en charge et les indications thérapeutiques [10]. Globalement, alors que les CIN1 régressent spontanément dans la majorité des cas et ne nécessitent le plus souvent qu'une simple surveillance, les CIN2 et 3 ont un risque plus important de progression vers un cancer infiltrant, ce qui indique la réalisation d'un geste thérapeutique [11-15]. Deux types de traitements existent : les traitements d'exérèse par résection à l'anse diathermique (RAD) ou par conisation à la lame froide et au laser, et les traitements destructeurs par cryothérapie ou vaporisation laser [10]. Parce qu'aucune de ces techniques n'a montré sa supériorité en termes d'efficacité thérapeutique et ce indépendamment de la gravité de la CIN

traitée [14-17], le choix du traitement idéal ne dépend pas de son efficacité mais d'autres paramètres, en particulier de la morbidité obstétricale ultérieure, du coût, et de la possibilité de disposer d'un diagnostic histologique fiable. De ce fait, la RAD est aujourd'hui le traitement d'exérèse le plus largement utilisé en pratique courante. Elle est effectivement la seule méthode qui soit à la fois simple, réalisable en ambulatoire, sous anesthésie locale, sous contrôle colposcopique direct permettant une résection de volume parfaitement adapté, généralement inférieur à celui obtenu par conisation [10, 18, 19]. Si elle augmente le risque de complications obstétricales (accouchement prématuré, petit poids de naissance et rupture prématurée des membranes), il s'agit du seul traitement d'exérèse qui n'augmente pas significativement la morbidité et la mortalité néonatales [20].

Avec près de 25 000 conisations réalisées chaque année en France et le recul de l'âge de la première grossesse, la limitation de la morbidité obstétricale et néonatale des traitements des CIN représente un réel enjeu de santé publique [21]. Cette situation impose une réflexion sur la prise en charge des CIN et nous oblige à une sélection rigoureuse des indications thérapeutique et à optimiser le mode de réalisation d'une RAD lorsque celle-ci est indiquée [20, 22-25].

I. QUAND RÉALISER UNE RAD ?

Schématiquement, lorsqu'il est confronté à une CIN, le clinicien va avoir à choisir entre une abstention thérapeutique avec une surveillance simple et la réalisation d'un traitement, le plus souvent par RAD. Le choix de la prise en charge sera dicté par la connaissance et la mise en balance des avantages, inconvénients, limites et morbidité de la RAD avec l'âge de la patiente, son désir de grossesse ainsi que la sévérité de la lésion cervicale, son potentiel évolutif naturel et le risque d'en avoir initialement sous-évalué la sévérité. L'enjeu pour le clinicien est multiple : il doit à la fois éviter de réaliser une RAD « blanche », c'est-à-dire dont l'analyse histologique de la pièce opératoire ne met en évidence aucune CIN, éviter au maximum de traiter les patientes présentant une CIN1, mais également ne pas passer à côté d'une lésion invasive méconnue.

1.1. Indications thérapeutiques : le point sur les recommandations actuelles

1.1.a. Les CIN1

La prise en charge des CIN1 est essentiellement dictée par leur histoire naturelle. Une régression spontanée de la lésion s'observe effectivement dans 60 à 80 % des cas [12]. Si la lésion va persister dans près d'un tiers des cas, le risque de progression vers une CIN2 ou 3 est en réalité très faible (2-12 %). On estime que le risque de transformation en cancer infiltrant du col de l'utérus est exceptionnel (0,15-0,26 %), et s'étale sur plusieurs années. De plus, les CIN1 sont extrêmement fréquentes, pour ne pas dire banales, chez la jeune femme de moins de 30 ans chez laquelle une RAD peut avoir de graves conséquences obstétricales.

Pour toutes ces raisons, il est classique de proposer une abstention thérapeutique en cas de CIN1 [13, 26]. Un traitement ne sera justifié qu'en cas de lésion persistante pendant au moins 18 mois ou, bien entendu, en cas d'aggravation de la lésion en CIN2 ou 3. Le diagnostic d'une CIN1 imposera donc la mise en place d'un suivi régulier basé sur l'alternance FCU-colposcopie. Il est essentiel que la prise en charge et ses enjeux soient expliqués le plus clairement possible à la patiente pour augmenter les chances qu'elle adhère et participe à cette prise en charge. L'utilisation de documents écrits est d'ailleurs particulièrement recommandée et augmente la probabilité d'adhésion des patientes au suivi qui leur est proposé. Ces explications permettront aussi bien d'éviter les pertes de vue que de dédramatiser la situation clinique et de lever l'angoisse d'une patiente qui pourrait insister pour bénéficier d'un traitement qui risque de lui être plus délétère que bénéfique.

1.1.b. Les CIN2-3

Classiquement, les CIN2-3 indiquent la réalisation d'une RAD, permettant de disposer d'une analyse histologique de la pièce d'exérèse et donc d'un diagnostic de certitude [13]. C'est d'ailleurs le seul moyen de s'assurer de ne pas sous-évaluer la sévérité d'une lésion cervicale et en particulier de ne pas méconnaître un éventuel cancer micro-infiltrant. À ce jour, les données dont nous disposons font préférer la pratique de la RAD au détriment de la conisation chirurgicale ou au laser. Bien que d'efficacité équivalente aux autres méthodes [27, 28], la RAD est effectivement la seule technique d'exérèse qui soit à la fois simple, nécessitant un matériel peu coûteux, réalisable en ambulatoire, sous anesthésie locale, sous contrôle colposcopique direct permettant une résection de volume parfaitement adapté, généralement inférieur à

celui obtenu par conisation. Si elle augmente le risque de complications obstétricales (accouchement prématuré, petit poids de naissance et rupture prématurée des membranes), elle est le seul traitement d'exérèse qui n'augmente pas significativement la morbidité et la mortalité néonatales [20]. Enfin, en l'absence d'une cautérisation trop marquée de la tranche cervicale, elle permet souvent 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 jonction pavimento-cylindrique endocervicale non entièrement visible.

1.2. Cas particuliers

1.2.a. Femmes jeunes

Parce que le dépistage ne doit pas être démarré avant 25 ans, la question du traitement des femmes de moins de 25 ans ne devrait pas se poser [1]. En pratique, ce raisonnement est sous-tendu par plusieurs points essentiels. D'abord la probabilité d'une lésion invasive dans cette tranche d'âge est quasi nulle [3, 9, 29, 30]. Ensuite il existe un nombre plus important du risque de faux positifs du FCU, essentiellement lié à la forte prévalence de l'infection à HPV dans cette tranche d'âge qui est, on le rappelle, le plus souvent une infection transitoire sans conséquence clinique [29]. La patiente jeune fait sa clairance virale dans la large majorité des cas, mais celle-ci peut se traduire par des anomalies transitoires au frottis expliquant l'augmentation du risque de faux positifs du FCU. De façon assez comparable, un nombre non négligeable de ces lésions régressent spontanément et il semble que la probabilité de régression spontanée d'une CIN soit plus importante pour les femmes jeunes, en particulier avant 30 ans. Ceci est particulièrement bien connu pour les CIN2 [23, 24]. Chez des jeunes femmes de moins de 22 ans, la régression spontanée des CIN2 sur une période d'un an serait de 50 % [23]. Enfin, le bénéfice du traitement d'une CIN2 chez une femme jeune est loin d'être démontré [23, 31-33] et le risque important de conisation « blanche » indiquée sur un diagnostic de CIN2-3 chez une femme de moins de 25 ans impose la plus grande prudence [23]. Cette réflexion apparaît d'ailleurs dans les recommandations du Collège des gynécologues-obstétriciens américains (ACOG) qui admettent, en cas de diagnostic histologique de CIN2-3 chez l'adolescente et la femme jeune, la possibilité de choisir entre un traitement immédiat ou une abstention thérapeutique avec suivi rapproché par alternance FCU-colposcopie tous les 6 mois sur une durée de 24 mois [14].

1.2.b. Patientes ayant un antécédent de traitement d'une CIN2-3

Le statut des marges de résection est le principal facteur de risque de récurrence d'une CIN2-3. Pourtant, même en cas de marges positives, ce risque reste minoritaire, estimé à moins de 25 % [34]. En l'absence de suspicion de lésion micro-infiltrante ou d'une lésion glandulaire, la présence de marges positives ne doit pas indiquer la réalisation d'un nouveau geste thérapeutique immédiat. Seule la mise en évidence d'une récurrence au cours du suivi post-thérapeutique fera indiquer formellement la réalisation d'un nouveau traitement. Parce qu'on sait que les patientes âgées de plus de 40 ans sont plus à risque de lésion résiduelle et/ou de récurrence et de cancer invasif, il est par contre licite d'envisager une nouvelle exérèse dans le but d'obtenir des marges saines chez les patientes de plus de 50 ans ayant des marges endocervicales positives en CIN3 et pour lesquelles le suivi par FCU et/ou colposcopie n'est pas contributif [13].

Finalement, dans le cas de ces patientes, plus qu'une maladie histologique c'est une infection virale à papillomavirus humain (HPV) et ses conséquences que nous prenons en charge. Ceci explique d'ailleurs pourquoi l'obtention de marges saines ne suffit pas à éliminer totalement le risque de récurrence. Car si la RAD permet dans la grande majorité des cas à la patiente de faire sa clairance virale, l'infection à HPV peut persister ou réapparaître et avec elle le risque de CIN récidivante. Ainsi, après le traitement par exérèse d'une authentique CIN2-3, ces patientes conservent un risque plus important de développer un cancer du col [28, 35]. D'une certaine manière, le fait qu'une patiente ait été traitée pour une CIN2-3 pourrait témoigner de l'incapacité de son système immunitaire à se défendre contre l'infection à HPV. La prise en charge des récurrences devra tenir compte de chacune de ces considérations.

Dans ce contexte, l'hystérectomie ne permet pas d'éviter le risque de récurrence dysplasique sur le fond vaginal qui est comparable à celui de récurrence après conisation en marges saines [36]. Si le potentiel évolutif d'une VaIN2-3 est mal connu et probablement inférieur à celui d'une CIN2-3, la survenue de ce type d'évolution pose d'abord des problèmes diagnostiques mais aussi thérapeutiques, le traitement d'une VaIN du fond vaginal après hystérectomie étant techniquement plus délicat et exposant au risque potentiel de lésion digestive et urinaire. Pour cette raison, la prise en charge d'une récurrence imposera, à chaque fois que celle-ci est techniquement réalisable, la réalisation d'une nouvelle conisation guidée par une vision colposcopique directe. La pratique d'une hystérectomie pour cette seule indication devra être évitée et ne sera justifiée que si la conisation est impossible du fait d'un

col restant de trop petite taille pour permettre une nouvelle exérèse, ou bien entendu s'il existe une pathologie utérine associée justifiant de la réalisation d'une hystérectomie [13]. Dans tous les cas, ces patientes devront bénéficier d'un suivi post-thérapeutique rigoureux et prolongé.

1.2.c. La femme enceinte

Du fait du suivi obstétrical mis en place et des consultations obligatoires de suivi prénatal, la grossesse est une situation privilégiée pour le rattrapage du dépistage des femmes non suivies et/ou n'ayant pas bénéficié d'un FCU de dépistage dans les 3 ans [37]. Globalement, même si la performance du FCU est discutée au cours de la grossesse, il semble qu'elle soit comparable à celle observée en dehors de la grossesse [38-40]. En pratique, tout FCU anormal au cours de la grossesse doit bénéficier d'un examen colposcopique [37, 41]. Chez la femme enceinte, l'examen colposcopique sera de préférence réalisé par un colposcopiste expérimenté ; les modifications physiologiques liées à la grossesse modifient l'aspect cervical et tendent à aggraver l'impression colposcopique et à surestimer la sévérité des lésions constatées : le col est plus gros, œdématié et plus vascularisé avec une décidualose fréquente [41, 42]. Globalement la colposcopie au cours de la grossesse sera d'autant plus facile qu'elle est réalisée tôt, idéalement au premier trimestre de la grossesse. Son but principal est d'éliminer une lésion micro-invasive ou invasive qui serait la seule indication d'une prise en charge thérapeutique pendant la grossesse. Cette attitude est justifiée par le fait qu'aucun cas de progression de la CIN n'ait été observé lors du suivi colposcopique et de la réévaluation en post-partum [43]. Après une évaluation colposcopique de qualité, la découverte d'une CIN2-3 chez une femme enceinte fera donc différer le traitement au post-partum [37].

1.2.d. La conisation diagnostique

Lorsque la colposcopie est insatisfaisante du fait d'une jonction pavimento-cylindrique non entièrement visible, une conisation à but diagnostique est indiquée en cas de FCU de haut grade, et ce quels que soient les constatations colposcopiques et/ou le résultat d'un éventuel prélèvement histologique. Les limites de la colposcopie pour le diagnostic des dysplasies glandulaires peuvent également faire indiquer la réalisation d'une conisation diagnostique en cas d'anomalies glandulaires au FCU, et ce même si la limite interne de la zone de transformation est visible [13]. Dans ce cas, il est impératif que la conisation soit suffisamment haute et volumineuse pour garantir l'exérèse des cryptes glandulaires cervicales les plus profondes.

L'opérateur doit également s'appliquer à limiter au maximum les artefacts au niveau des marges de section pour ne pas en perturber la lecture histologique. En permettant la réalisation de volumineuses et profondes pièces de conisation sans induire d'artefact au niveau des tranches, la conisation chirurgicale est parfaitement adaptée à un geste diagnostique et pourra être préférée à une RAD. L'alternative est la conisation à l'aiguille fine aussi appelée « straight wire excision of the transformation zone » (SWETZ) par les Anglo-Saxons. Le principe est de remplacer l'anse de résection par une pointe monopolaire extrêmement fine, d'un diamètre équivalent à celui d'une anse de résection [44].

1.3. Affiner les indications thérapeutiques

Si le rationnel de départ est de proposer une abstention thérapeutique aux patientes ayant une CIN1 afin d'obtenir une régression spontanée et de proposer une RAD à une patiente ayant une CIN2-3, la réalité de la pratique nous impose d'affiner ces recommandations afin de sélectionner au mieux les patientes chez lesquelles une régression spontanée est effectivement probable et pouvant bénéficier d'une abstention thérapeutique et celles chez lesquelles une RAD est préférable du fait d'un risque de sous-estimer une lésion invasive débutante plus importante. À titre d'exemple, on ne peut pas comparer une CIN1 diagnostiquée après un FCU de haut grade chez une femme de 45 ans avec une CIN1 chez une femme de 27 ans ayant un FCU de bas grade. De la même manière, une CIN2-3 diagnostiquée chez une jeune femme de 25 ans après un FCU ASCUS ou de bas grade ne doit pas nécessairement être prise en charge de la même manière qu'une CIN2-3 chez une femmes de 54 ans ayant eu une conisation pour une CIN3 il y a 5 ans.

Nous disposons aujourd'hui de suffisamment de données pour nous permettre d'optimiser la prise en charge de chaque patiente et de guider le clinicien dans sa décision thérapeutique. Cette prise en charge repose essentiellement sur une appréciation globale de la patiente dans laquelle la colposcopie a une place essentielle. En pratique, la décision thérapeutique ne peut se limiter au seul résultat d'une biopsie cervicale. Même si elle permet d'améliorer les performances diagnostiques de la colposcopie, la biopsie cervicale ne garantit pas un diagnostic de certitude [3]. Ses performances sont directement liées au choix de la zone biopsiée et dépendent donc de la taille globale de la lésion cervicale. La valeur diagnostique de la biopsie est ainsi plus souvent

prise en défaut pour des lésions de grande taille, atteignant au moins 3 des 4 quadrants du col de l'utérus, que pour des lésions moins étendues [45]. De manière générale, il faut garder à l'esprit que la sévérité des lésions cervicales augmente significativement avec leur taille et qu'une lésion étendue, atteignant plus de 2 quadrants, doit faire craindre le risque de sous-évaluation diagnostique initiale [45].

En plus de la sévérité de l'impression colposcopique, la sévérité des anomalies du FCU de départ influence également la probabilité d'avoir une lésion de type CIN2-3, voire un début d'invasion (CIN2+) [3, 46]. Chez des patientes ayant un diagnostic de CIN2 à la biopsie, le risque de diagnostiquer une lésion de type CIN2+ sur la pièce de conisation serait de 37 % pour une patiente ayant un FCU de bas grade et dont l'impression colposcopique est également de bas grade (anomalies colposcopiques mineures) contre près de 70 % en cas de FCU de haut grade avec la présence d'anomalies majeures à la colposcopie. Le risque d'avoir une CIN2+ sur l'analyse de la pièce de conisation pour les patientes ayant un diagnostic de CIN2 à la biopsie est 2,8 fois plus important en cas de FCU haut grade que pour celles ayant un frottis de bas grade (OR : 2,8 ; IC à 95 % : 1,7-4,8 ; $p < 0,0005$) [46]. De même, par rapport aux patientes présentant des anomalies colposcopiques mineures, celles ayant des anomalies colposcopiques majeures ont un risque significativement plus important d'avoir une lésion de type CIN2+ à la conisation (OR : 1,9 ; IC 95 % : 1,1-3,2 ; $p = 0,014$) [46].

Les performances diagnostiques du binôme colposcopie-biopsie dépendent également de la position de la limite interne de la zone de transformation (jonction pavimento-cylindrique). La colposcopie sera d'autant plus performante que la jonction est entièrement exocervicale (type 1). Une jonction partiellement ou totalement endocervicale mais entièrement visible permet toujours de considérer la colposcopie comme satisfaisante, mais en limite les performances diagnostiques (type 2). À l'extrême, une jonction non entièrement visible (type 3) rend la colposcopie insatisfaisante et inapte à porter un diagnostic. Enfin, le risque de micro-invasion varie également en fonction de l'âge des patientes [47]. Si l'incidence maximale des CIN2-3 est observée vers 30 ans, celle du cancer du col est observée à 48 ans. Alors que les lésions de type CIN2-3 sont relativement fréquentes avant 30 ans, le cancer du col de la femme jeune reste exceptionnel dans cette tranche d'âge. En 2006 en Grande-Bretagne, c'est seulement 56 cancers du col qui ont été diagnostiqués avant 25 ans, soit seulement 2,5 % de tous les cancers diagnostiqués cette même année [29]. En France, on estime que la mortalité annuelle par cancer du col est actuellement de moins de

0,1/100 000 chez les femmes de moins de 25 ans contre 5/100 000 pour la tranche d'âge 40-64 ans [30].

Finalement, pour décider ou non d'une RAD, plus que le simple résultat d'une biopsie cervicale, le clinicien doit tenir compte de l'impression colposcopique, du type de jonction pavimonto-cylindrique, de l'étendue de la lésion associée, de l'âge de la patiente et de la concordance des résultats cytologiques (FCU) et histologiques (biopsie cervicale) [48-50]. Indépendamment du résultat de la biopsie, une RAD sera ainsi d'autant plus indiquée qu'il s'agit d'une patiente âgée, que le frottis de départ est de haut grade avec une concordance des données de la colposcopie et de la biopsie, que la lésion est étendue ou que la jonction n'est pas entièrement visible [48-50].

II. COMMENT RÉALISER UNE RAD ?

II.1 Optimiser la RAD

Afin d'optimiser la réalisation d'une RAD, il faut avant tout comprendre que ce terme désigne une pratique extrêmement hétérogène. Cette hétérogénéité se caractérise par la grande variabilité des techniques de réalisation de la RAD en termes de dimensions des anses utilisées, de l'intensité de courant utilisé, d'utilisation de fils de traction et surtout de l'utilisation du guidage colposcopique. Ceci se traduit par une extrême variabilité des dimensions des pièces opératoires obtenues. Ce point est d'autant plus important qu'il semble que le risque d'accouchement prématuré suivant une RAD dépende principalement des dimensions et plus particulièrement du volume de la pièce d'exérèse [25, 51-53]. Ainsi, le risque d'accouchement prématuré semble n'être significativement augmenté que lorsque la profondeur de la résection dépasse 10 mm [25]. Ce risque augmente significativement avec chaque millimètre supplémentaire réséqué [54]. Mais plus que la profondeur de la pièce d'exérèse, des données récentes suggèrent que c'est le volume global réséqué qui serait l'élément clé du risque obstétrical [55, 56]. Ainsi, le risque d'accouchement prématuré serait significativement augmenté lorsque le volume de la pièce opératoire excède 6 cm³ (RR = 3,00 ; IC à 95 % : 1,45-5,92) [56]. Un tel phénomène peut être en partie expliqué par l'impact de l'exérèse sur les modifications anatomiques du col utérin. La RAD se traduit effectivement par une diminution significative de la

longueur utérine, mais aussi du volume cervical et du volume utérin global [55] et les modifications morphologiques cervicales semblent être essentiellement déterminées par la proportion de volume cervical réséquée [57].

En contrepartie, lors de la réalisation d'une RAD, le statut des marges de résection est un élément clé du succès thérapeutique. Si en l'absence d'une lésion micro-infiltrante elle n'impose pas une reprise chirurgicale, une résection en marges non saines expose les patientes à un risque significativement plus élevé de récurrence post-thérapeutique [34, 58-60]. Ainsi, lors de l'exérèse d'une CIN, tous les efforts doivent être mis en œuvre pour réduire les dimensions de la pièce opératoire afin d'en limiter l'impact obstétrical futur sans pour autant compromettre la qualité de la résection et le statut des marges. Il est pour cette raison communément admis que les traitements d'exérèse des CIN devraient systématiquement être réalisés sous contrôle colposcopique direct [10, 13, 61]. En permettant de précisément caractériser la zone de transformation anormale, la colposcopie semble effectivement être l'outil indispensable à l'optimisation d'une exérèse en termes de dimensions et de marges. Dans une étude récente comparant des traitements d'exérèse ayant été réalisés sous contrôle colposcopique direct avec ceux ayant été réalisés sous contrôle visuel immédiatement après une colposcopie, et ceux uniquement guidés par le compte rendu de la colposcopie réalisée au préalable, l'utilisation de la vision colposcopique directe permettait une probabilité significativement plus importante d'obtenir à la fois des marges saines et une résection de moins de 10 mm de profondeur [62]. Même si les résultats de cette étude sont très en faveur de l'utilisation systématique de la vision colposcopique directe pour guider un geste d'exérèse pour le traitement d'une CIN, cette étude souffre de limitations méthodologiques, en particulier du fait qu'elle incluait à la fois des conisations chirurgicales et des résections à l'anse, mais aussi du fait du petit nombre de patientes ayant bénéficié d'une conisation sous contrôle colposcopique direct ($n = 43$). Les données de cette étude ont été récemment reprises et enrichies de nouveaux cas en ne prenant en compte cette fois-ci que les exérèses ayant été réalisées par RAD (données personnelles en cours de publication). Le bénéfice de la vision colposcopique directe apparaît comme étant encore plus flagrant. Ainsi, elle permet l'obtention significativement plus fréquente de marges saines. Elle permet également aussi d'obtenir significativement plus fréquemment la combinaison de marges saines et d'une résection de moins de 10 mm de profondeur. En analyse multivariée, qu'elle soit comparée à une RAD guidée uniquement par

le compte rendu de la colposcopie ou à une RAD réalisée immédiatement après une colposcopie, la vision colposcopique directe permet d'augmenter significativement la probabilité d'obtenir des marges saines, d'obtenir à la fois des marges saines et une profondeur de résection inférieure au 75^e percentile et d'obtenir la combinaison de marges saines et d'un volume réséqué inférieur au 75^e percentile. En permettant l'obtention de pièces moins volumineuses, on peut se poser la question du devenir de ces patientes en termes de risque de récurrence et de sténose cervicale ultérieure. À ce jour, nous disposons uniquement du suivi à 2,3 ans des patientes de la première étude. Les premières analyses montrent que l'usage de la vision colposcopique directe lors de la réalisation d'une conisation ne semble pas avoir d'influence sur le risque de récurrence mais diminuerait le risque de colposcopie insatisfaisante (données personnelles en cours de publication).

II.2. Technique de réalisation de la RAD

Mise au point par Cartier et Coupez en France puis optimisée et diffusée à l'étranger par Prendiville [63], la résection à l'anse, aussi appelée « large loop excision of the transformation zone » (LLETZ) par les Anglo-Saxons, permet une résection cervicale simple et rapide. Elle peut être réalisée sous anesthésie locale. Si en France elle est le plus souvent réalisée au bloc opératoire, elle est parfaitement adaptée à une prise en charge ambulatoire, et peut être réalisée directement en salle de colposcopie. Réalisée sous contrôle colposcopique direct et en utilisant des anses de tailles différentes (en largeur et profondeur), ou avec des anses de taille adaptable, elle permet de réaliser une exérèse parfaitement adaptée à la taille et à la topographie de la lésion, mais aussi de la zone de transformation et à la morphologie cervicale (résection « sur mesure ») [64].

Comme lors de l'utilisation du laser, la résection à l'anse sera réalisée en exposant le col à l'aide d'un spéculum disposant d'un dispositif d'extraction de la fumée afin d'éviter que celle-ci ne perturbe la vision de l'opérateur. Après visualisation colposcopique des limites internes et externes de la zone de transformation, la résection sera réalisée en section pure, sous contrôle colposcopique direct, en un seul mouvement de vitesse constante, idéalement latéral. L'opérateur commencera donc sur le bord latéral, en dehors de la limite externe de la zone de transformation, en s'enfonçant directement dans le tissu cervical de la profondeur voulue, c'est-à-dire adaptée à la position de

la limite interne de la zone de transformation. L'anse sera ensuite déplacée latéralement en gardant la même position en profondeur dans le tissu cervical. Ce n'est qu'arrivé en dehors de la limite latérale externe controlatérale de la zone de transformation que le mouvement latéral sera stoppé et l'anse retirée [44, 63]. Si une résection de bas en haut est possible, elle est déconseillée car elle aboutit généralement à la chute progressive par bascule antérieure de la pièce de résection qui va venir gêner l'opérateur et perturber le geste. Dans le cas où la lésion est étendue, il est possible de réaliser une résection en plusieurs étapes. La première résection s'appliquera à réséquer la zone centrale en emportant la limite interne de la zone de transformation. La ou les résection(s) complémentaire(s) sera(ont) réalisée(s) secondairement en périphérie [44]. Contrairement à la conisation chirurgicale, la RAD doit être réalisée sans l'aide de fils de tractions. Ceux-ci ne sont tout d'abord pas nécessaires, ensuite ils vont empêcher la résection en un seul mouvement et risquent d'entraîner une résection plus profonde que souhaitée. Une fois la résection terminée, l'hémostase sera assurée si besoin, par la cautérisation à l'aide d'une boule de coagulation en prenant soin d'éviter de cautériser le canal endocervical.

Dans le cas où la résection est réalisée sous anesthésie locale, il est essentiel que la patiente soit compliant et prévenue de l'importance de ne pas bouger pour éviter une plaie vaginale, voire plus profonde. Pour cette raison, il est conseillé de ne commencer la résection qu'après avoir fait un test sur la zone de démarrage de la résection.

Le risque de la résection à l'anse est, du fait d'un réglage inadapté de la section sur le générateur généralement trop fort, de provoquer des artefacts importants sur la pièce de résection rendant impossible l'appréciation des marges de résection. Pour éviter cela, l'opérateur doit s'appliquer à utiliser un courant de section le plus faible possible et à effectuer la résection en un seul mouvement de vitesse constante.

CONCLUSION

Lorsque nous réalisons une RAD pour une CIN, ce n'est pas un cancer que nous traitons, mais un risque pour une patiente de développer un jour un cancer. Le recul progressif de l'âge de la première grossesse et la connaissance des risques obstétricaux et néonataux secondaires à une RAD nous obligent à mieux cibler nos indications thérapeutiques. Si le diagnostic de CIN2-3 impose

classiquement la réalisation d'une RAD, ce traitement sera d'autant plus indiqué que la patiente est plus âgée, que le frottis de départ est de haut grade avec une concordance des données de la colposcopie et de la biopsie, que la lésion est étendue ou que la jonction n'est pas entièrement visible. Dans tous les cas ce traitement devra être réalisé sous contrôle colposcopique direct, par un opérateur expérimenté, ceci afin de guider le geste et de réaliser un traitement « sur mesure » à la fois complet, s'adaptant à la topographie de la lésion, aux limites de la zone de transformation, et à la morphologie cervicale, tout en étant le plus conservateur possible. Avant d'être un geste chirurgical, la RAD est avant tout un geste colposcopique. Il est indispensable qu'elle soit réalisée par des praticiens ayant une expérience en pathologie cervicale et en colposcopie. Lors de la réalisation d'une conisation, parce qu'elle permet d'atteindre le difficile équilibre entre une exérèse minimale et des marges saines, la vision colposcopique directe doit être systématiquement utilisée. Enfin, même après un traitement adapté, il faut garder à l'esprit que les patientes traitées pour une CIN2-3 conservent un risque 4 à 5 fois plus élevé que la population générale féminine de développer secondairement un cancer infiltrant du col de l'utérus et doivent donc bénéficier d'un suivi adapté, rapproché et prolongé.

Bibliographie

- [1] HAS. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France: Haute Autorité de santé (HAS); 2010.
- [2] Cantor SB, Cardenas-Turanzas M, Cox DD, Atkinson EN, Nogueras-Gonzalez GM, Beck JR *et al.* Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):7-14.
- [3] Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91(4):626-31.
- [4] Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, De Bellis-Ayres S, Todd R, Redman CW *et al.* Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012;119(11):1293-301.
- [5] Carcopino X, Mergui JL, Prendiville W, Taranger-Charpin C, Boubli L. Traitement des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus : laser, cryothérapie, conisation, résection à l'anse. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Paris: Elsevier 2011.
- [6] Tota JE, Ramana-Kumar AV, El-Khatib Z, Franco EL. The road ahead for cervical cancer prevention and control. *Curr Oncol* 2014;21(2):e255-64.
- [7] Rohan TE, Burk RD, Franco EL. Toward a reduction of the global burden of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4):S37-9.
- [8] Herbert A, Anshu, Gregory M, Gupta SS, Singh N. Screen-detected invasive cervical carcinoma and its clinical significance during the introduction of organized screening. *BJOG* 2009;116(6):854-9.
- [9] InVS. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 - Tumeurs solides. 2013.
- [10] Carcopino X, Mergui JL, Prendiville W, Taranger-Charpin C, Boubli L. [Treatment of cervical intraepithelial neoplasia: laser, cryotherapy, conization and LLETZ] in *Surgical techniques: Gynaecology*. EMC. Paris: Elsevier Masson 2011:1-12.
- [11] Lanta S, Gondry J, Boulanger JC. Dépistage du cancer du col : état des lieux en France. In: CNGOF, editor. *Mise à jour en gynécologie médicale*. Paris: Vigot 2010:p657.
- [12] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(2):186-92.
- [13] Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D *et al.* European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathol* 2009;20(1):5-16.
- [14] Wright TC, Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma *in situ*. *J Lower Gen Tract Dis* 2007;11(4):223-39.
- [15] Wright TC, Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma *in situ*. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):340-5.
- [16] Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2010;6:CD001318.
- [17] Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2013(6):CD001318.
- [18] Luesley DM, McCrum A, Terry PB, Wade-Evans T, Nicholson HO, Mylotte MJ *et al.* Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. *BJOG* 1985;92(2):158-64.
- [19] Leiman G, Harrison NA, Rubin A. Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136(1):14-8.
- [20] Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P *et al.* Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.
- [21] Marchetta J. Halte aux conisations. *Gyn Obstet Fertil* 2009;37:213-5.

- [22] Paraskevaidis E, Kyrgiou M, Martin-Hirsch P. Have we dismissed ablative treatment too soon in colposcopy practice? *BJOG* 2007; 114(1):3-4.
- [23] Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps MG, Boardman LA. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J Ped Adol Gynecol* 2007;20(5): 269-74.
- [24] Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):18-25.
- [25] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367(9509):489-98.
- [26] Bergeron C, Boulanger JC, Leveque J. Recommandations pour la pratique clinique ; prévention du cancer du col de l'utérus. In: CNGOF, editor. *Mises à jour en Gynécologie Obstétrique*. Paris: Vigot 2007:391-405.
- [27] Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2000(2):CD001318.
- [28] Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E *et al.* Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349(9057):978-80.
- [29] Wise J. Age for starting cervical cancer screening in England will not be lowered. *BMJ* 2009;338:b2583.
- [30] Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009;45(15):2640-8.
- [31] Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009; 339:b2968.
- [32] Moore G, Fetterman B, Cox JT, Poitras N, Lorey T, Kinney W *et al.* Lessons from practice: risk of CIN3 or cancer associated with an LSIL or HPV-positive ASC-US screening result in women aged 21 to 24. *J Lower Gen Tract Dis* 2010;14(2):97-102.
- [33] Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):141 e1-6.
- [34] Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8(11):985-93.
- [35] Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J *et al.* Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ* 2012; 345:e6855.
- [36] 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(2):113 e1-5.
- [37] CNGOF. *Recommandations pour la pratique clinique : Prévention du cancer du col de l'utérus. Mises à jour en Gynécologie Médicale*. Paris: Vigot 2007:527-41.
- [38] Hellberg D, Axelsson O, Gad A, Nilsson S. Conservative management of the abnormal smear during pregnancy. A long-term follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66(3):195-9.
- [39] Kashimura M, Matsuura Y, Shinohara M, Baba S, Obara K, Fujiwara H *et al.* Comparative study of cytology and punch biopsy in cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. A preliminary report. *Acta cytol* 1991;35(1):100-4.
- [40] Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;62(1):31-6.
- [41] Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathol* 2008;19(6):342-54.
- [42] Freeman-Wang T, Walker P. Colposcopy in special circumstances: Pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. *Best Pract Res* 2011;25(5):653-65.
- [43] Wetta LA, Matthews KS, Kemper ML, Whitworth JM, Fain ET, Huh WK *et al.* The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary? *J Lower Gen Tract Dis* 2009;13(3):182-5.

- [44] Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone: a practical guide to LLETZ. New York: Springer-Verlag; 1993.
- [45] Pretorius RG, Bao YP, Belinson JL, Burchette RJ, Smith JS, Qiao YL. Inappropriate gold standard bias in cervical cancer screening studies. *Int J Cancer* 2007;121(10):2218-24.
- [46] Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol* 2007;127(5):805-15.
- [47] Pretorius RG, Peterson P, Azizi F, Burchette RJ. Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 or cancer after a colposcopic diagnosis of CIN1 or less. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(5):1260-5.
- [48] Mergui JL, Marchetta J, Prendiville W, Gondry J, Carcopino X, Boubli L. Colposcopic risk assessment method and management guide Eurogin. Monaco; 2010.
- [49] Mergui JL, Marchetta J, Gondry J, Carcopino X, Boubli L. Faut-il modifier la classification colposcopique ? In: CNGOF, editor. *Mises à jour en Gynécologie Médicale*. Paris: Vigot 2009:555-64.
- [50] Mergui JL, Carcopino X, Marchetta J, Gondry J, Boubli L. Modern management of cervical intraepithelial neoplasia: a proposal for a risk assessment method in colposcopic decision-making. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39(7):520-8.
- [51] Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskevaides E, Kyrgiou M, Harrity C *et al*. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG* 2012;119(6):685-91.
- [52] Founta C, Arbyn M, Valasoulis G, Kyrgiou M, Tsili A, Martin-Hirsch P *et al*. Proportion of excision and cervical healing after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2010;117(12):1468-74.
- [53] Carcopino X, Maycock JA, Mancini J, Jeffers M, Farrar K, Martin M *et al*. Image assessment of cervical dimensions after LLETZ: a prospective observational study. *BJOG* 2013; 120(4):472-8.
- [54] Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1232-8.
- [55] Carcopino X, Maycock JA, Mancini J, Jeffers M, Farrar K, Martin M *et al*. Image assessment of cervical dimensions after LLETZ: A prospective observational study. *BJOG* 2013; 120(4):472-8.
- [56] Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskevaides E, Kyrgiou M, Harrity C *et al*. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG* 2012;119(6):685-91
- [57] Founta C, Arbyn M, Valasoulis G, Kyrgiou M, Tsili A, Martin-Hirsch P *et al*. Proportion of excision and cervical healing after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2013;117(12):1468-74.
- [58] Gonzales DI Jr., Zahn CM, Retzlaff MG, Moore WF, Kost ER, Snyder RR. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(3):315-21.
- [59] Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstetrics and gynecology* 2002 Feb;99(2): 193-6.
- [60] Ghaem-Maghani S, De-Silva D, Tipples M, Lam S, Perryman K, Soutter W. Determinants of success in treating cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2011;118(6):679-84.
- [61] Jauffret C, Carcopino X, Bretelle F, Boubli L. How do I perform a large loop excision of the transformation zone? *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38(12):790-1.
- [62] Grisot C, Mancini J, Giusiano S, Houvenaeghel G, Agostini A, d'Ercole C *et al*. How to optimize excisional procedures for the treatment of CIN? The role of colposcopy. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(5):1383-90.
- [63] Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 1989;96(9):1054-60.
- [64] Prendiville W. Recent innovations in colposcopy practice. *Best practice & research* 2005;19(5):779-92.