

Traitements destructeurs : pour qui, quand et comment ?

J. GONDROY *, S. LANTA
(Amiens)

Résumé

Le col utérin peut être le siège de multiples lésions bénignes ou précancéreuses justifiant une prise en charge. Les techniques de destructions sont nombreuses et décrites par les auteurs. Pour choisir entre exérèse et destruction, il faut avoir une expertise diagnostique parfaite reposant sur des données cliniques, cytologiques, colposcopiques et le plus souvent aussi histologiques. Les données de la littérature précisent qu'il n'y a pas de différence de résultats entre les deux techniques si les indications sont parfaitement posées. En raison des moindres répercussions des traitements destructeurs et de la possibilité de les réaliser en soins externes, les traitements destructeurs doivent avoir la préférence pour les lésions bénignes et les CIN1 dont la jonction est bien visible. En ce qui concerne les lésions histologiques de haut grade (CIN2 et 3), les recommandations privilégient les exérèses permettant une vérification histologique (évitant de méconnaître une invasion débutante) ; cependant chez les femmes jeunes (< 35 ans) ayant une lésion de haut grade

CHU d'Amiens - Centre de gynécologie-obstétrique - 124 rue Camille Desmoulins - 80080 Amiens

* Correspondance : Gondroy.Jean@chu-amiens.fr

de petite taille, dont la jonction est bien vue et sans critère de gravité colposcopique, les techniques de destruction peuvent être discutées. En pratique, le choix dépendra aussi du matériel à disposition sachant que l'équilibre entre le coût de l'investissement et de maintenance de certaines techniques est difficilement compatible avec la tarification actuelle de l'acte.

Enfin, quelle que soit la technique utilisée, la surveillance post-traitement devra être attentive et prolongée, les échecs thérapeutiques survenant dans 3 à 30 % des cas.

Mots clés : col utérin, traitement destructeur, topique, cryothérapie, vaporisation laser, traitement d'exérèse

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent 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 but des différents traitements destructeurs est l'éradication contrôlée de lésions cervicales, vaginales et/ou vulvaires. Notre propos se limitera à la problématique de la prise en charge des lésions cervicales. Ces traitements ont pour avantages d'être généralement des gestes de réalisation rapide, peu douloureux, réalisables en ambulatoire voire même en soins externes. Leur principal inconvénient est l'absence de contrôle histologique, ce qui impose donc une sélection rigoureuse des lésions éligibles avec une investigation préthérapeutique soignée. Le risque de méconnaissance d'une invasion ou d'une micro-invasion est le risque majeur des traitements destructeurs. Enfin, il ne faut pas négliger la possibilité de séquelles cervicales de ces traitements non anodins chez la jeune femme en âge de procréer.

I. RAPPEL : LES DIFFÉRENTS TYPES DE TRAITEMENTS DESTRUCTEURS

I.1. Les premiers traitements à évoquer sont les caustiques locaux

I.1.a. Le nitrate d'argent (AgNO_3) ne semble plus utilisé aujourd'hui en pathologie cervicale, plus aucune publication n'y faisant référence.

I.1.b. L'acide trichlore-acétique : en solution moyennée 50 % a un effet caustique et astringent local avec apparition d'ulcérations. Il est utilisé sur les condylomes acuminés voire sur les CIN (néoplasie cervicale intraépithéliale) de bas grade en applications locales au cabinet, en traitement itératif jusqu'à disparition des lésions. En pratique, 2 à 3 séances à 8-10 jours d'intervalle suffisent pendant 6 à 8 semaines.

I.1.c. L'imiquimod en crème (Aldara®) est un immunomodulateur. Ce traitement a une autorisation de mise sur le marché uniquement pour son utilisation sur le versant externe de la vulve pour les condylomes acuminés, des études sont encourageantes pour le traitement des VIN (néoplasie intraépithéliale vulvaire) et VaIN (néoplasie intraépithéliale vaginale) mais aucune publication ne fait état des résultats sur les lésions cervicales, cependant l'on peut imaginer un traitement avec application sur un tampon périodique 2 à 3 fois par semaine.

I.1.d. La podophylline ou podophyllotoxine (condyline 0,5 %) voire le fluorouracil (Éfudix® 5 % crème) sont d'utilisation trop délicate en application sur le col et n'ont jamais été évalués dans cette indication.

I.2. Les seconds sont les traitements destructeurs physiques

I.2.a. La vaporisation laser (light amplification by stimulated emission of radiation)

Le laser utilisé en traitement destructeur est un outil sophistiqué, très efficace, permettant une grande précision dans l'éradication des lésions. Pour le traitement des CIN, la précision est augmentée s'il est réalisé sous colposcope. Son effet thérapeutique est obtenu par de l'énergie lumineuse qui se transforme en chaleur, permettant d'obtenir une volatilisation des tissus au centre de l'impact et un effet coagulant en périphérie avec peu de diffusion latérale aux tissus sains. Ceci

explique que la cicatrisation soit rapide en 2 à 3 semaines sans chute d'escarre, avec donc moins d'hémorragies. De plus, il existe moins de conséquences obstétricales à long terme par rapport au traitement chirurgical classique [1].

Cette technique est douloureuse et le choix d'une anesthésie locale, locorégionale ou générale est lié au type de lésions à traiter, à leur nombre et au caractère propre de la patiente.

En pratique, pour son utilisation, il est indispensable de porter des lunettes en raison du risque rétinien prouvé. Il faut s'assurer de l'évacuation des fumées chargées de particules virales du fait de la volatilisation des tissus.

1.2.b. L'électrodestruction

- L'électrodestruction des lésions peut être obtenue en réalisant une électrocoagulation à l'aide d'électrodes monopolaire ou bipolaire. Le principe est celui de l'échauffement des tissus selon la loi de Joule, fonction de l'intensité, de la taille, et de la résistance. Il se produit une destruction localisée près de l'électrode par contre, au-delà de celle-ci, les effets thermiques sont mal contrôlés surtout pour l'électrode monopolaire. Les appareils utilisés sont de type bistouri électrique classique, avec une régulation électronique de l'intensité du courant délivré. Les prix de ces appareils peuvent être modérés, par contre leur utilisation justifie l'occupation d'une salle de bloc opératoire.
- L'électrodestruction des lésions peut également être obtenue par la thermocoagulation. Cette technique utilise une sonde thermique électronique (coagulator de SEMM®) avec une température réglée de 90 °. La sonde réalise une nécrose tissulaire locale sans diffusion à distance. L'inconvénient principal de cette technique est son coût élevé.

In fine, quelle que soit la technique d'électrodestruction utilisée, celle-ci réalise une destruction mal contrôlée des lésions souvent inférieure à 3 mm en profondeur, ce qui rend son utilisation délicate pour les CIN mais plus adéquate pour les dystrophies.

L'escarre peut, lors de sa chute, entraîner une hémorragie génitale au bout de 10 à 15 jours dont il faudra prévenir la patiente.

Enfin, la cicatrisation est lente et peut parfois se faire sur un mode scléreux et entraîner, si elle est réalisée proche de l'orifice cervical, une sténose avec ascension de la zone de jonction.

I.2.c. La cryothérapie utilise le pouvoir destructeur du froid extrême, entraînant une déshydratation des cellules avec pour conséquence une rupture des barrières cellulaires des cellules auxquelles le traitement est appliqué.

Elle se pratique sans anesthésie au cabinet. Elle consiste en l'application de cryodes rondes de différentes tailles. Ces applications doivent être maintenues au moins 3 minutes, en aucun cas plus de 5 minutes. Elles réalisent comme une brûlure du 2^e degré.

Son inconvénient réside dans la faible précision et profondeur de destruction des tissus. Ce traitement reste néanmoins largement utilisé en Amérique du Nord dans le traitement des CIN. En France, cette technique est souvent utilisée dans le traitement des ectropions, des dystrophies, rarement des CIN, et son coût pour une utilisation au cabinet reste élevé et en limite l'utilisation.

Cliniquement, l'élimination des tissus nécrosés s'effectue en une hydorrhée sur 2 à 4 semaines, sans inconvénient de chute d'escarre.

L'avantage de la cryothérapie étant de pouvoir traiter la patiente au cabinet lors d'une simple consultation.

I.2.d. Photothérapie dynamique

Il s'agit d'une technique destructrice, développée depuis les années 90. Elle utilise un agent photosensibilisant (acide alpha aminolévulinique par exemple) qui, appliqué localement, va être absorbé préférentiellement par les tissus malades. Localement, il va être transformé en protoporphyrine, substance qui activée par une lumière d'une longueur d'onde appropriée va déterminer un stress oxydatif responsable de la destruction des cellules qui l'ont absorbée. La puissance de la source lumineuse et la durée d'exposition ne sont pas standardisées. Cette méthode a une très bonne tolérance locale immédiate avec une cicatrisation rapide [2].

II. MOMENT DE RÉALISATION DU TRAITEMENT DESTRUCTEUR

Il est préférable de réaliser les traitements juste après les règles et d'éviter la période ovulatoire, du fait de la production de glaire cervicale qui peut chez certaines patientes rendre les traitements plus délicats. Les traitements seront différés également en cas d'infection cervicovaginale.

II.1. Investigations préalables au traitement destructeur

C'est l'investigation clinique et colposcopique préalable au traitement destructeur qui est capitale et va permettre de sélectionner les patientes de façon adéquate pour tel ou tel traitement, et leur garantir ainsi une prise en charge optimale.

Tout d'abord, ce sont l'âge et l'historique des frottis cervico-utérins (FCU), ou des éventuelles biopsies puis l'évaluation colposcopique qui vont guider l'indication. La colposcopie permettra le repérage des zones de transformation atypique du col ; on n'oubliera pas d'examiner le vagin et la vulve. Lors de cette colposcopie, l'opérateur devra soigneusement repérer la situation de la zone de jonction squamo-cylindrique (TZ1, TZ2, TZ3), l'aspect, la taille et la situation de la lésion, le tout consigné sur un schéma ou archivé sous forme de photos. Les zones suspectes de CIN et notamment les aspects les plus sévères devront faire l'objet d'une biopsie.

L'objectif principal est d'éviter les invasions manquées [3]. Les risques d'invasion étant estimés par :

- l'âge de la patiente (invasion plus fréquente après 40 ans),
- les résultats des FCU (probabilité de lésions d'autant plus importantes si le frottis initial est sévère),
- le résultat de la colposcopie :
 - zone de transformation atypique de grade 2C (stade destructif ou « major change » de la classification internationale),
 - lésion étendue sur le col voire au vagin,
 - présence de vaisseaux atypiques,
 - présence d'ulcérations,
 - orifices de glandes cernés et déformés au sein de l'acidophilie,
 - jonction squamo-cylindrique non visible entièrement (TZ3).

Le risque d'invasion est d'autant plus important que ces éléments colposcopiques sont associés, ce qui contre-indique tout traitement destructeur [4].

Le bilan préthérapeutique ainsi établi va permettre le diagnostic du type de CIN et de choisir le type de traitement à mettre en œuvre.

II.2. Choix du traitement destructeur

II.2.a. Le traitement de l'ectropion symptomatique

La cryothérapie reste le traitement de référence de l'ectropion symptomatique. On utilise une cryode dont la taille sera exactement

adaptée à la taille de l'ectropion, avec un temps d'application de 3 minutes. Les résultats sont satisfaisants dans plus de 80 % des cas.

II.2.b. Les condylomes acuminés doivent être traités en raison de leur contagiosité. Ils sont une indication idéale des traitements destructeurs locaux, type acide trichloracétique ou électrocoagulation ou laser ; ces techniques en effet permettent des destructions très ciblées sur les lésions, évitant des exérèses excessives.

II.2.c. Les CIN

Il n'est pas inutile de rappeler ici la très bonne efficacité des différentes techniques existantes, qu'elles soient destructrices (cryothérapie, laser) ou d'exérèse (conisation) puisqu'elles atteignent 80 à 95 % [5-13].

Le choix entre les 2 types de traitement doit donc se faire sur d'autres critères.

Les CIN1 sont des lésions dites lésions de bas grade (incluant les anciennes dysplasies légères et les condylomes plans), leur potentiel évolutif est faible. Par contre les CIN2 et 3 sont des dysplasies dites de haut grade dont le potentiel évolutif vers un véritable cancer invasif est démontré. Dans ces conditions, les recommandations françaises autorisent les traitements destructeurs pour les lésions de bas grade et recommandent plutôt les traitements d'exérèses chirurgicales pour les lésions de haut grade afin de pouvoir bénéficier d'une analyse histologique et ne pas méconnaître un cancer cervical invasif [14].

Au total :

- les CIN1 (sans critères de gravités et jonction vue) peuvent être surveillées 2 ans avant de décider d'un traitement. Lorsque l'indication du traitement est posée, le traitement destructeur sera préféré au traitement d'exérèse chez la femme jeune de moins de 35 ans pour réduire les risques obstétricaux [15] ;
- pour les CIN2 et 3 : compte tenu du caractère invasif des conisations chirurgicales sur la reproduction (sténoses cervicales) et sur les complications obstétricales clairement augmentées [1, 16], il ne paraît pas déraisonnable de proposer aux patientes jeunes (de moins de 30 ans), présentant une dysplasie de haut grade CIN2 de petite taille avec des critères colposcopiques identiques à ceux présentés plus haut, un traitement conservateur. Certains auteurs proposent même de sélectionner ces lésions de CIN2 en fonction du type de papillomavirus incriminés [17]. Les recommandations américaines vont en ce sens [13].

Classiquement, les 2 techniques utilisées en destruction des lésions de CIN sont la vaporisation laser et électrocoagulation. Le choix entre une destruction par laser ou électrodestruction dépend du plateau technique disponible, le laser conservant quelques avantages indéniables sur la technique d'électrodestruction :

- une grande précision dans le geste, surtout si celui-ci est réalisé sous colposcope,
- une destruction en profondeur plus aisément contrôlable (cette profondeur est de 7 mm pour les CIN),
- une absence de diffusion de la chaleur autour de la zone de destruction,
- une absence de formation d'escarres et donc une cicatrisation de meilleure qualité, plus rapide avec moins d'hémorragie à court et à plus long terme.

Par contre, c'est son coût qui en limite l'utilisation par rapport au prix de l'acte. Ainsi l'achat d'un appareil laser est de 50 000 euros environ, sans oublier le coût de la maintenance. Il n'est pas inutile de rappeler ici le prix de l'acte « destruction laser d'une lésion » sans anesthésie générale ou locorégionale, mais simplement sous anesthésie locale qui est de 62,40 euros et qui passe à 47,25 lorsque l'acte est réalisé sous colposcopie !

Ainsi, du fait du coût des matériels et du prix de l'acte, même si le laser offre un certain nombre d'avantages, les destructions peuvent être réalisées par électrocoagulation ou même pour certains par cryothérapie.

CONCLUSION

La problématique du choix ou non d'un traitement destructeur ne trouve pas sa réponse dans l'étude de la littérature. En effet, toutes les techniques (exérèse ou destruction) ont une efficacité comparable si l'indication est bien posée. Mais in fine, le choix aujourd'hui en France dépend davantage de problèmes organisationnels ou économiques. On retiendra cependant des résultats moins délétères sur le devenir obstétrical pour les techniques de destruction.

Bibliographie

- [1] Arbyn M *et al.* Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.
- [2] Hillemanns P, Soergel P, Löning M. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy for lower genital tract disease - a review. *Med Laser Appl* 2009;24:10-17.
- [3] Boulanger JC, Baaklini N, Vergne C. What about colposcopy? *Contracept Fertil Sex* 1998 Apr;26(4):279-83.
- [4] 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 (Paris)* 2010 Nov;39(7):520-8.
- [5] Jordan JA, Woodman CB, Mylotte MJ, Emens JM, Williams DR, MacAlary M, Wade-Evans T. The treatment of cervical intraepithelial neoplasia by laser vaporization. *Br J Obstet Gynaecol* 1985 Apr;92(4):394-8.
- [6] Hatch KD, Shingleton HM, Austin JM Jr, Soong SJ, Bradley DH. Cryosurgery of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1981 Jun;57(6):692-8.
- [7] Popkin DR, Scali V, Ahmed MN. Cryosurgery for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1978 Mar 1;130(5):551-4.
- [8] Tabor A, Berget A. Cold-knife and laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990 Oct;76(4):633-5.
- [9] Bostofte E, Berget A, Falck Larsen J, Hjortkjaer Pedersen P, Rank F. Conization by carbon dioxide laser or cold knife in the treatment of cervical intra-epithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65(3):199-202.
- [10] Paraskevaïdis E, Koliopoulos G, Malamou-Mitsi V, Zikopoulos K, Paschopoulos M, Pappa L, Agnantis NJ, Loli DE. Large loop excision of the transformation zone for treating cervical intraepithelial neoplasia: a 12-year experience. *Anticancer Res* 2001 Jul-Aug; 21(4B):3097-9.
- [11] Martin-Hirsch PL, Paraskevaïdis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001318. Review.
- [12] Martin-Hirsch PP, Paraskevaïdis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD001318. Review.
- [13] Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American society for colposcopy and cervical pathology-sponsored consensus conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma *in situ*. *J Low Genit Tract Dis* 2007 Oct;11(4):223-39. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis* 2008 Jan; 12(1):63.
- [14] ANAES, recommandations pour la pratique clinique. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal, septembre 2002.
- [15] Boulanger JC, Dreyfus M, Levêque J, Schaal JP. Recommandations pour la pratique clinique ; prévention du cancer du col de l'utérus. Mises à jour en gynécologie-obstétrique Paris: Vigot 2007:391-405.
- [16] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaïdis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006 Feb 11;367 (9509):489-98.
- [17] Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Mitsuhashi A, Fujii T, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H; Japan HPV and cervical cancer study group. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2011 Jun 15;128(12): 2898-910.

