

# Conséquences obstétricales du traitement des néoplasies intraépithéliales du col

J.J. BALDAUF \*, E. BAULON, V. THOMA, C.Y. AKLADIOS  
(Strasbourg)

## Résumé

*Les conséquences obstétricales du traitement des néoplasies intraépithéliales du col (CIN) méritent d'être étudiées parce que les femmes porteuses de ces lésions sont de plus en plus jeunes avec un souhait de grossesses ultérieures. Dans la majorité des études le risque d'accouchement prématuré est augmenté chez les patientes conisées quelle que soit la technique opératoire utilisée. À l'inverse, les complications obstétricales ne sont pas plus fréquentes après un traitement destructeur. Chez les patientes conisées, l'efficacité du cerclage n'a pas été prouvée même en cas de raccourcissement du col mesuré par échographie endovaginale. En tenant compte de la sévérité histologique et de l'âge des patientes, un certain nombre de conisations actuellement réalisées en France pourraient être évitées soit parce qu'aucun traitement n'est nécessaire soit parce qu'une destruction peut être faite.*

*Mots clés : CIN, conisation à l'anse diathermique, vaporisation, accouchement prématuré, cerclage*

Hôpitaux universitaires de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre - Département de gynécologie-obstétrique - 1 avenue Molière - 67098 Strasbourg cedex

\* Correspondance : jean-jacques.baldauf@chru-strasbourg.fr

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

Les auteurs déclarent n'avoir aucun intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet traité.

Les néoplasies intraépithéliales (CIN) se développent à partir de la jonction cylindro-malpighienne. Elles constituent un éventail de lésions allant des simples lésions infectieuses (CIN1) aux réelles lésions pré-invasives (CIN3). Dans ce dernier cas le traitement n'est justifié que pour éviter leur évolution vers un cancer et la conisation constitue le traitement de référence [1]. Les conisations à l'anse diathermique (CAD) ont presque totalement remplacé les conisations au bistouri froid ou au laser en raison du faible coût et de la simplicité de la technique, de son apprentissage facile et de la rapidité de la procédure [1]. La CAD, qui constitue la méthode de traitement la plus utilisée actuellement, permet d'obtenir des taux de guérisons variant selon les auteurs entre 80 et 95 %.

Compte tenu de la diminution de l'âge moyen de survenue des CIN et parallèlement de l'augmentation de l'âge moyen des femmes enceintes, une proportion de plus en plus importante de femmes devant être traitées pour une CIN présentent encore un désir de grossesse. De ce fait, les conséquences obstétricales du traitement des néoplasies intraépithéliales du col (CIN) méritent d'être prises en considération. Nous envisagerons dans cette revue de la littérature les données épidémiologiques récentes concernant les CIN, les conséquences obstétricales de leurs traitements en insistant sur les plus utilisés actuellement (CAD et méthodes de destructions), et les possibilités de prise en charge voire de prévention de ces conséquences.

## I. LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les données épidémiologiques récentes suggèrent une augmentation de l'incidence et de la prévalence des CIN, et une diminution de la moyenne d'âge des patientes porteuses de la lésion. Les CIN1 sont les lésions les plus fréquentes chez les femmes jeunes bien que les CIN2, CIN3 et les carcinomes micro-invasifs ne soient pas rares à cet âge.

Peu de données françaises sont disponibles. En France métropolitaine, l'incidence des CIN2/3 était en 2004 de 20 à 30 000 nouveaux cas. Dans une étude de cohorte incluant près de 50 000 femmes vivant à Manchester entre 1988 et 1993, l'incidence des CIN3 est maximale entre 25 et 29 ans atteignant 4 ‰ femmes et par an. L'incidence diminue ensuite régulièrement pour atteindre un taux inférieur à une CIN3 pour mille femmes par an après l'âge de 45 ans [2].

En Angleterre, les données du registre des cancers invasifs et *in situ* du col de l'utérus publiées chaque année incluent depuis 1984 les CIN3 et les adénocarcinomes *in situ*. Chez les femmes âgées de 20 à 24 ans, on constate une augmentation constante et significative du taux des CIN3, passant de 12,3 ‰ des enregistrements en 1989 à 19,3 ‰ en 2004 [3]. En Angleterre et au pays de Galles, l'incidence des CIN3 entre 20 à 24 ans est passée de 1,2 ‰ en 1990 à 2,4 ‰ en 2000 et correspond chaque année à environ 3 à 4 000 cas de CIN3 [2]. Une étude menée en 2004 dans un quartier de Londres, qui se caractérise par un taux très élevé de conception chez les adolescentes, a montré une incidence annuelle de CIN3 de 3,7 ‰ jeunes filles âgées de 16 à 25 ans [4].

## II. CONSÉQUENCES OBSTÉTRICALES

### II.1. Les conisations

#### II.1.a. *L'accouchement prématuré*

À l'exception d'un travail mené par Crane *et coll.* [5], les données de la littérature reposent essentiellement sur des études rétrospectives. Certaines études de type cas-témoins reposent sur des appariements de 1 à 4 témoins sélectionnés parmi les patientes non traitées en tenant compte de facteurs confondants tels que âge, parité, tabagisme, antécédents obstétricaux, et caractéristiques socio-économiques

(Tableau 1) [6-10]. Dans ces comparaisons, les faibles effectifs ne permettent pas toujours la prise en compte de l'ensemble des facteurs confondants pour l'analyse de l'impact du traitement sur le risque obstétrical [11]. Dans ces différentes études le risque brut d'accouchement prématuré chez les patientes conisées varie selon les auteurs entre 7,9 % à 25,5 %.

Dans d'autres études les patientes traitées sont comparées à des cohortes nationales ou régionales issues de registres (témoins externes) [11-16] ou aux patientes ayant accouché dans le même établissement de santé au cours de la même période (témoins internes) [17-19] (Tableau 2). Dans ces études le risque brut d'accouchement prématuré chez les patientes conisées varie selon les auteurs entre 7 % et 15,7 %.

Dans une méta-analyse récente portant sur 31 études, Bruinsma *et coll.* ont constaté que l'augmentation du risque d'accouchements prématurés est quasiment identique que le groupe de contrôle soit externe ou interne à l'institution hospitalière [20]. Par contre, lorsque le groupe-contrôle est constitué de patientes recrutées dans les unités de colposcopie, l'augmentation du risque lié au traitement (CAD ou autres types de conisation) fait partie des plus faibles notées dans la littérature. Elle est généralement non significative : 25 % pour Bruinsma et 30 % pour Sadler [6, 21]. Cela peut s'expliquer par le fait que les patientes porteuses de CIN ou simplement d'anomalies cytologiques présentent un certain nombre de caractéristiques démographiques, de mode de vie et d'activité sexuelle réputées être des facteurs de risque obstétricaux.

*Tableau 1 - Études cas-témoins pour l'évaluation du risque de prématurité en cas de grossesses survenues après conisation*

Auteurs	Grossesses post-conisation N	Type de conisation	Prématurité %	Témoins (recrutement) N	RR (IC à 95 %)
Sadler 2004 [6]	278	AD	15,8	426 (colposcopie)	1,2 (0,8-1,8)
Samson 2005 [7]	571	AD	7,9	571 (gén. avarié)	3,50 (1,9-6,9)
Sjoberg 2007 [9]	742	AD + L	15,8	742 (gén. avarié)	3,40 (2,3-5,1)
Van de Vijver 2009 [10]	55	AD + L + BF	25,5	55 (gén. avarié)	7,0 (1,8-28)
Simoens 2012 [8]	88	AD + L + BF	21,6	176 (gén. avarié)	2,82 (1,3-6,0)

Type de conisation : BF = bistouri froid ; L = laser ; AD = anse diathermique  
 Recrutement des témoins : colposcopie = patientes non traitées vues en unité de colposcopie ; gén. avarié = patientes sans pathologie cervicale ayant accouché dans le même établissement de santé avariées aux cas selon différents critères

Tableau 2 - Études de cohorte pour l'évaluation du risque de prématurité en cas de grossesses survenues après conisation

Auteurs	Grossesses post-conisation N	Type de conisation	Prématurité %	Témoins (recrutement) N	RR (IC à 95 %)
Albrechtsen 2008 [12]	15 108	BF + L + A	15,7	216 4006 (e)	2,68 (2,6-2,8)
Noehr 2009 [16]	8 180	AD	6,5	510 841 (e)	1,40 (1,1-1,7)
Jakobsson 2009 [13]	624	AD	12	554 507 (e)	1,61 (2,0-3,2)
Werner 2010 [19]	511	AD	7	240 348 (i)	0,94 (0,7-1,3)
Ortoft 2010 [11]	572	AD	9,6	72 889 (i)	1,90 (0,7-5,2)
Poon 2010 [18]	473	AD	8,6	25 772 (i)	1,81 (1,3-2,5)
Castanon 2012 [23]	5 949	AD	9,2	510 660 (e)	1,41 (1,3-1,5)
Type de conisation : BF = bistouri froid ; L = laser ; AD = anse diathermique Recrutement des témoins : e = externe (registre national ou régional) ; i = intra établissement hospitalier					

Dans cet ordre d'idée, les vaginoses bactériennes associées à la rupture prématurée des membranes ont été notées plus souvent chez des patientes atteintes de CIN. Notons toutefois que l'augmentation de la fréquence des accouchements prématurés, rupture prématurée des membranes voire décès périnataux mentionnée par certains auteurs chez les patientes porteuses de CIN non traitées est généralement faible voire non significative [11, 22].

Une analyse croisée des données du registre du cancer de Norvège avec celui du registre des accouchements a porté sur la période 1967 à 2003 au cours de laquelle ont accouché 2 164 006 femmes jamais conisées, 15 108 après conisation et 57 136 avant conisation [12]. Cette analyse a montré chez les patientes conisées un risque d'avortement tardif (avant 24 semaines), un risque d'accouchement prématuré entre 24 et 27 semaines, 28 à 32 semaines et 33 à 36 semaines respectivement de 1,5 %, 1,5 %, 3,5 % et 10,6 %. Par rapport à la population générale sans conisation, ces différents risques sont significativement augmentés. L'augmentation la plus élevée est notée pour les avortements tardifs et les accouchements prématurés très précoces (risques relatifs ajustés RRA = 4,3, IC : 3,8-4,9). L'augmentation du risque diminue progressivement au cours du temps entre 1967 et 2003 probablement du fait de la réduction de la taille des pièces d'exérèse.

Dans l'analyse du déroulement de plus de 550 000 grossesses suivies au Danemark entre 1997 et 2005, dont 8 180 font suite à une électroconisation à l'anse diathermique, Noehr *et coll.* ont noté une augmentation significative du risque de prématurité chez les patientes conisées à l'anse diathermique par rapport à un groupe de patientes uniquement biopsiées : OR 1,66 (1,5-1,8) [15], mais ils ont également noté que parmi les patientes conisées, l'âge maternel, le tabagisme durant la grossesse et les non mariées étaient plus fréquents. Il s'agit là de facteurs de risque souvent associés à la prématurité.

L'appréciation du risque d'accouchement prématuré en comparant les patientes enceintes avant la conisation ou après permet de réduire un certain nombre de biais de comparaison sans toutefois les éliminer complètement [12, 13, 16, 19, 23], même si l'étude porte sur la même patiente avec au moins une grossesse avant et après le geste opératoire [11, 16, 23]. En effet les patientes enceintes avant le traitement cervical ne présentent pas forcément, au moment de leur grossesse, la pathologie cervicale et donc les facteurs de risques obstétricaux qui lui seraient associés. De surcroît, pour les comparaisons chez la même patiente [11, 16, 23], la grossesse post-thérapeutique est au minimum d'un rang supérieur, ce qui peut bien entendu influencer son déroulement (charge de travail familiale plus importante ou, à l'inverse, meilleure compliance du corps utérin...).

L'analyse du registre norvégien a permis d'analyser le déroulement de 15 108 grossesses obtenues après conisation cervicale et 57 136 avant ce geste opératoire pendant la période s'étendant de 1967 à 2003 [12]. Le risque d'accouchements prématurés et de fausses couches tardives passe de 6,7 % avant le geste thérapeutique à 19,8 % après, soit une augmentation du risque relatif de 2,97 (2,85-3,10). Après ajustement en fonction de l'âge et de la parité, l'augmentation du risque d'accouchement prématuré lié à la conisation est plus importante pour les accouchements très prématurés et les fausses couches tardives par rapport aux accouchements prématurés observés entre 33 et 36 semaines, dont le risque relatif ajusté a été estimé à 2,2 (2-2,3) [12].

En comparant les grossesses survenues chez 842 femmes avant la réalisation d'une électroconisation à l'anse diathermique et 511 après la réalisation de ce geste opératoire, Werner *et coll.* ont noté un taux d'accouchements prématurés post-thérapeutiques de 7 %, inférieur à celui noté dans la population préthérapeutique (9 %) et un taux de ruptures prématurées des membranes avant 37 semaines de 3,5 %, non significativement supérieur à celui noté avant conisation à l'anse diathermique (3 %) [19].

Dans une étude multicentrique anglaise, Castanon *et coll.* ont pu comparer le déroulement des grossesses obtenues avant et après CAD chez 372 patientes. Par rapport à la situation avant traitement, le risque d'accouchement prématuré était non significativement diminué après CAD : risque relatif = 0,94 (0,6-1,4). Dans cette étude, la diminution du risque après traitement a été comparée à celle obtenue dans les mêmes circonstances chez les patientes qui ont uniquement eu une biopsie de leur lésion cervicale. La diminution de risque lié au traitement était de 18 % plus faible que celle liée à la simple biopsie mais la différence n'était pas significative (0,3-3,2) [23].

Dans une comparaison identique du déroulement de la grossesse avant et après CAD chez la même patiente, une augmentation significative du risque d'accouchement prématuré de 2,55 (1,42-4,57) a été notée chez 1 387 femmes [16]. Dans cette étude l'augmentation du risque n'a pas été notée au cours de deux grossesses successives obtenues avant et après biopsie pour pathologie cervicale.

De même Ortoft *et coll.* ont constaté une augmentation de risque de prématurité et de rupture prématurée des membranes avant 37 semaines, de l'ordre de 2,8 (1-10) et 2,5 (0,7-11) pour 170 patientes [11]. Dans ce groupe de 170 patientes, les grossesses survenues avant électroconisation ont donné lieu à 4,7 % d'accouchements prématurés et 2,9 % de ruptures prématurées des membranes avant 37 semaines alors que chez les mêmes patientes, les grossesses survenues après la conisation se sont compliquées respectivement de 10 % d'accouchements prématurés et de 6,5 % de ruptures prématurées des membranes.

### **II.1.b. Autres complications obstétricales**

Les autres complications obstétricales, éventuellement en rapport avec le traitement cervical, sont généralement soit une des causes (rupture prématurée des membranes) soit une des conséquences (faible poids de naissance) de l'accouchement prématuré. Pour Jacobson, 45 % d'accouchements prématurés sont associés à une rupture prématurée des membranes chez les patientes conisées [14]. Dans la littérature, le taux de ruptures prématurées des membranes observées au cours des grossesses survenues chez les patientes conisées à l'anse diathermique varie de 3,5 % à 6,3 % [6, 7, 9, 14, 19] avec une augmentation du risque variant entre 17 % et 950 % (RR = 10,5) par rapport aux populations témoins. La proportion de nouveau-nés de faible poids inférieur à 2 500 grammes varie selon les études entre 5,4 % [7] et 12,7 % [9] avec des augmentations de risque significatives par rapport à la population témoin non traitée.

Enfin, la mortalité périnatale observée en cas de grossesse post-conisation est de l'ordre de 0,8 % pour Sjoborg [9] et 1,2 % pour Werner [19], non significativement augmentée par rapport à la population témoin. Une méta-analyse publiée en 2008 confirme ces données de mortalité périnatale non significativement augmentée après résection à l'anse diathermique : RR = 1,17 (0,74-1,87) [24]. Au vu de ces résultats, on estime à 2 ‰ grossesses le taux de décès périnataux liés au traitement. Le nombre de traitements nécessaires pour générer un accouchement avant 32 à 34 semaines serait supérieur à 100 et le nombre de traitements associés à une naissance d'un enfant pesant moins de 1 500 grammes serait supérieur à 500.

### ***II.1.c. Les mécanismes physiopathologiques de ces complications***

L'incompétence fonctionnelle du col après conisation repose sur différents mécanismes dont le principal semble être lié à la hauteur de l'exérèse. Cela expliquerait à la fois l'augmentation significative de la morbidité obstétricale notée pour les conisations réalisées au bistouri froid par rapport aux conisations à l'anse diathermique [25] et l'absence de répercussion des traitements destructeurs qui ne concernent généralement pas plus de 5 mm de profondeur tissulaire.

D'autres mécanismes physiopathologiques ont été évoqués. Pour certains auteurs l'incompétence des tissus cicatriciels serait due à une modification de la qualité du collagène. Pour d'autres, des facteurs immunologiques interviendraient dans les mécanismes de défense et dans l'altération de la flore cervico-vaginale pouvant entraîner une fragilisation des membranes ovulaires. Ainsi dans l'étude d'Ortoft [11], le risque de prématurité était corrélé à la profondeur de l'exérèse et ne l'était pas au volume du tissu cervical enlevé. Cela plaide, selon ces auteurs, pour la réduction du rôle protecteur du bouchon muqueux riche en immunoglobulines et phagocytes indispensables à la protection antibactérienne. Le rôle délétère d'une deuxième conisation constituée, selon ces auteurs, un argument supplémentaire en faveur de la perte de cette protection.

### ***II.1.d. Les facteurs de risques de complications liés à la conisation***

Même si le mécanisme physiopathologique de cette insuffisance fonctionnelle cervicale post-thérapeutique n'est pas totalement connu, il existe dans la littérature un consensus quasi unanime pour désigner la profondeur de l'exérèse comme un facteur directement corrélé aux risques d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes, bien que d'autres facteurs de risque aient été identifiés dans certaines études.

*II.1.d.i. Volume d'exérèse et/ou profondeur de conisation*

La profondeur de conisation est le principal critère analysé. Le volume de la pièce de conisation n'y est que partiellement corrélé en raison de l'influence de la surface de la base de résection [26]. Plusieurs auteurs notent un risque d'accouchement prématuré plus élevé lorsque la profondeur de la conisation est supérieure à 10 mm [27, 28]. Pour Ortoft, le risque de prématurité est directement lié à la hauteur du cône ( $r = 0,03$  ;  $p \geq 0,001$ ) [11]. Pour Noehr *et coll.*, le risque de prématurité augmente de 6 % avec chaque millimètre de profondeur d'exérèse supplémentaire [15]. Dans la comparaison des patientes conisées à l'anse diathermique à la population générale danoise, les auteurs notent un risque d'accouchement prématuré de 5,3 % avec une conisation inférieure à 12 mm : RR = 1,46 (1,1-1,9) et de 9 % avec une conisation supérieure ou égale à 20 mm : RR = 2,85 (2,1-3,8). Notons toutefois que dans cette étude, la profondeur moyenne des conisats obtenus chez les patientes qui par la suite ont accouché à terme est de 15,3 +/- 4,7 mm, soit seulement 1,2 mm de moins que celle des patientes qui ont accouché prématurément (15,5 +/- 4,9 mm) [15].

Dans une étude cas-témoins portant à la fois sur des conisations au laser et des conisations à l'anse diathermique dont la profondeur moyenne d'exérèse est de 16 mm, Sjoborg *et coll.* notent un risque d'accouchement prématuré majoré de 7 % pour chaque millimètre de profondeur de conisation supplémentaire [9]. Dans une comparaison incluant 624 grossesses après CAD, Jakobsson *et coll.* notent un taux de prématurité de 8,9 % en cas de conisation inférieure ou égale à 1 cm, et de 14 % lorsque l'exérèse est supérieure à 2 cm, soit une majoration du risque de 74 % non significative dans cette étude [13]. Dans une cohorte de 321 patientes enceintes après CAD, un risque quasi triplé d'accouchements prématurés est observé lorsque l'exérèse était supérieure à 12 mm de profondeur : RR = 2,98 (1,3-7,0) [29]. Dans cette étude, la hauteur moyenne de cône était de 7,8 +/- 4 mm en cas d'accouchement prématuré et de 6,1 +/- 3 mm pour les accouchements à terme ( $p = 0,03$ ) [29]. La comparaison d'une cohorte de patientes conisées au laser ou à l'anse diathermique à un groupe de patientes vues dans l'unité de colposcopie montre un triplement du risque de rupture prématurée des membranes lorsque la profondeur d'exérèse est supérieure à 1,7 cm par rapport aux femmes non traitées [6].

*II.1.d.ii. Le type d'exérèse*

Sadler *et coll.* n'ont pas noté de différences significatives dans la profondeur d'exérèse entre conisation laser et électroconisation à l'anse diathermique [6]. Mais ces auteurs ont noté une fréquence

significativement plus élevée de menaces d'accouchements prématurés après conisation au laser. Dans une comparaison rétrospective basée sur la mesure des pièces de conisation, le volume des pièces opératoires apparaît significativement plus élevé en cas de conisation au laser qu'en cas d'électroconisation à l'anse diathermique [26].

### *II.1.d.iii. Le nombre de conisations*

Dans plusieurs études, les risques associés à une deuxième conisation ont été évalués mais les conclusions sont difficiles à porter compte tenu de la faiblesse des effectifs [11, 13, 15]. Pour Ortoft *et coll.*, le risque de prématurité sévère (inférieure ou égale à 28 semaines, responsable de la majorité des décès périnataux) est plus de trois fois plus élevé après deux conisations à l'anse diathermique par rapport à une seule exérèse [11]. Pour Noehr *et coll.* la deuxième conisation entraîne un risque de prématurité de 11,4 % majoré par un facteur 3,8 (2,6-5,5) par rapport à la population danoise non conisée et par un facteur 1,9 (1,3-2,8) par rapport au groupe avec une seule conisation à l'anse diathermique [15]. Pour Jakobsson *et coll.* la deuxième conisation entraîne un risque de prématuré de 23,7 % avec une majoration par rapport au groupe qui n'a qu'une seule conisation de moins de 1 cm de profondeur : RR = 2,97 (1,4-4,5) [13].

### *II.1.d.iv. Le délai entre la conisation et la survenue de la grossesse*

L'influence du délai entre la conisation et la survenue de la grossesse a été étudiée par plusieurs auteurs [11, 15, 29]. Dans l'étude d'Ortoft *et coll.*, le délai médian est de 2,9 ans avec des extrêmes allant de 3 mois à 13 ans. Ce délai n'était pas corrélé aux risques d'accouchements prématurés ( $r = -0,001$  ; intervalle de confiance - 0,003 à 0,0005) [11]. Noehr *et coll.* ont noté un risque de prématurité non significativement différent de 6,6 % lorsque la grossesse est survenue moins d'un an après CAD et de 5,9 % lorsqu'elle est survenue plus de 4 ans après CAD [15]. De même, Khalid *et coll.* n'ont pas noté de différence significative dans le délai entre la CAD et l'accouchement prématuré (28,2 mois) ou à terme (27,7 mois) [29].

## **II.2. Les traitements destructeurs**

Les méta-analyses et revues de la littérature ne montrent pas d'augmentation de la morbidité ou mortalité périnatale après traitement destructeur [24, 30]. Deux grandes études basées sur l'analyse de registres nationaux au Danemark et en Finlande ont permis de comparer

le déroulement des grossesses monofoétales survenues après traitement destructeur par rapport à la population générale [14, 16]. La prise en compte de certains tiers-facteurs (âge, parité, tabac), le grand nombre de patientes et l'exhaustivité des registres contribuent à la qualité de l'analyse, limitent les biais d'inclusion et les biais de comparaison et augmentent la fiabilité de l'appréciation des risques. Noehr *et coll.* ont pu comparer l'évolution des grossesses survenues entre 1997 et 2005 dans une population danoise sans notion de pathologie cervicale (510 841 patientes) après traitement destructeur d'une lésion cervicale (2 027 patientes) ou simplement après biopsie du col (31 630 patientes) [16]. Après traitement destructeur, 4,7 % des accouchements survenaient prématurément, soit un risque sensiblement identique à celui du groupe « biopsié » et significativement supérieur à celui de la population générale : risque relatif ajusté = 1,4 (1,1-1,7). La prématurité sévère entre 28 et 31 semaines était notée dans 0,5 % des cas, là encore significativement plus fréquemment par rapport à la population générale : risque relatif = 1,9 (1,1-3,5). Enfin, la prématurité très sévère ou les fausses couches tardives entre 21 et 27 semaines d'aménorrhée sont survenues dans 0,2 % des grossesses après traitement destructeur, de façon non significativement augmentée par rapport à la population générale : risque relatif = 1,2 (0,4-3,3). L'analyse des registres finlandais a permis à Jakobsson *et coll.* de comparer le déroulement des grossesses obtenues chez 3 576 patientes traitées entre 1986 à 2003 par vaporisation laser, cryothérapie ou électrocoagulation cervicale, à celui des grossesses chez 1 056 855 femmes sans lésion cervicale. Chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement cervical destructeur, le taux de prématurité était de 9,5 % avec un risque relatif ajusté en fonction de l'âge, de la parité et du tabagisme égal à 1,5 (1,3-1,7) [14]. La prématurité sévère avant 28 semaines était notée chez 0,3 % des femmes traitées, non significativement plus élevée par rapport à la population générale : RR = 1,1 (0,6-1,9). L'accouchement de nouveau-nés de poids inférieur à 2 500 grammes était noté chez 4,2 % des femmes traitées avec un risque relatif par rapport à la population générale de 1,4 (1,2-1,6), et la mortalité périnatale concernait 0,4 % des grossesses des femmes traitées avec un risque relatif par rapport à la population générale de 0,7 (0,5-1,2).

Dans une étude cas-témoins, Sadler *et coll.* ont comparé le déroulement de la grossesse obtenue chez 223 patientes après un traitement cervical destructeur à celui de 426 patientes suivies pour une pathologie cervicale non traitée [6]. Chez les femmes traitées le taux de prématurité était de 10,3 %, non significativement différent du groupe-témoin : risque relatif = 0,8 (0,5-1,2) et le taux de rupture prématurée

des membranes était de 3,9 %, également non significativement différent par rapport aux témoins : risque relatif = 1,4 (0,6-3,2). Van Rooijen *et coll.* ont comparé le déroulement de grossesses obtenues chez 236 patientes traitées par vaporisation à celui d'un groupe-contrôle en appariant à chaque cas deux témoins en fonction de l'âge, de la parité et de l'année d'accouchement. Le taux de prématurité était de 5,9 %, non significativement différent du groupe-témoin et le taux de poids de naissance des nouveau-nés inférieur à 2 500 grammes était de 5,1 %, également non significativement différent par rapport aux témoins [31].

### III. POSSIBILITÉS DE PRISE EN CHARGE DES CONSÉQUENCES OBSTÉTRICALES DU TRAITEMENT CERVICAL

#### III.1. Mesure de la longueur du col conisé

Dans la littérature, le raccourcissement de la longueur cervicale après conisation est apprécié soit en mesurant le col chez la même patiente avant et après le geste opératoire, soit en comparant une cohorte de patientes conisées à un groupe-contrôle apparié selon un nombre de critères plus ou moins important. En dehors de la grossesse, le raccourcissement après électroconisation de la longueur cervicale mesurée par échographie endo-vaginale varie selon les études entre 4 et 7 mm [32, 33] alors que d'autres auteurs n'ont pas noté de raccourcissement post-CAD [27, 34]. Ces différences peuvent s'expliquer par les difficultés techniques à identifier, en dehors de la grossesse, la limite supérieure du canal cervical au niveau de l'isthme utérin et par une possible régénération du tissu cervical. Dans une étude prospective comportant plusieurs séries de mesures successives, la longueur du col conisé a augmenté avec le délai post-thérapeutique [34]. Ce délai est par conséquent un critère à prendre en considération. Pendant la grossesse, l'identification de l'orifice interne du col est plus aisée et rend la mesure de la longueur cervicale plus reproductible, mais le raccourcissement physiologique au cours de la grossesse fait de l'âge gestationnel au moment de la mesure un deuxième critère important à prendre en considération. Globalement les variations (inter-observateurs) ne dépassent pas 5 à 10 % pendant la grossesse [35].

Le raccourcissement du col observé chez 85 femmes conisées dont 68 à l'anse diathermique, entre la 15<sup>e</sup> et la 22<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée au cours d'une grossesse survenue en moyenne quatre ans et demi après la conisation, était de l'ordre de 6 mm comparé à un groupe-témoin [36]. Crane *et coll.* ont constaté un raccourcissement moyen de de 7 mm chez 75 patientes conisées à l'anse diathermique mesurées entre la 24<sup>e</sup> et la 30<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée [5]. Dans la littérature, les mesures de la longueur cervicale effectuées entre la 16<sup>e</sup> et la 30<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée montrent des taux de cols inférieurs à 2,5 cm chez 4,6 à 27 % des femmes enceintes conisées [5, 25, 37]. Dans une étude prospective portant sur 109 patientes conisées dont 55 à l'anse diathermique, Berghella *et coll.* ont constaté un taux de cols courts mesurés entre la 16<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée significativement plus faible chez les patientes conisées à l'anse diathermique par rapport aux autres techniques [25].

La mesure de la longueur du col utérin par échographie endovaginale permet d'évaluer le risque d'accouchement prématuré avec une bonne reproductibilité à la fois chez les femmes symptomatiques associant des contractions utérines et une modification du col utérin, et chez les femmes asymptomatiques considérées comme à risque d'accouchement prématuré après un antécédent d'accouchement prématuré ou de fausse couche tardive [38, 39]. Dans une étude prospective multicentrique portant sur près de 3 000 patientes, a été constatée une augmentation significative du risque d'accouchement avant 35 semaines d'aménorrhée chez les patientes qui présentaient une diminution de la longueur du col mesuré entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée [35]. Chez des patientes conisées à l'anse diathermique, deux études prospectives non réalisées en aveugle montrent que la mesure d'une longueur cervicale inférieure à 25 mm avant 24 semaines d'aménorrhée majore le risque d'accouchement prématuré avant 35 semaines, par un facteur de 2,91 (1,7-5,0) pour 109 patientes [5] et 4,95 (1,7-14,2) pour 55 patientes [25]. Pour les études non menées en aveugle, l'impact d'éventuelles modifications d'attitude (mise au repos des patientes, réalisation d'un cerclage, prescription de progestérone...) n'est pas à exclure et a pu influencer l'évolution des grossesses en ce qui concerne le risque d'accouchement prématuré.

Dans une autre étude prospective incluant 85 patientes conisées dont 68 à l'anse diathermique et un groupe-témoin apparié en fonction de l'âge, de l'âge gestationnel, du nombre d'accouchements préalables et de la race [36], aucune des 6 patientes conisées ayant accouché avant 34 semaines d'aménorrhée ne présentait un col raccourci de moins de 2,5 cm de longueur et, à l'inverse, parmi les 7 patientes dont le col a été mesuré à moins de 2,5 cm (5 après conisation et 2 dans le groupe-

contrôle), aucune n'a accouché prématurément. Dans une autre étude rétrospective incluant 87 patientes conisées à l'anse diathermique, un accouchement avant 35 semaines d'aménorrhée a été noté chez 3,4 % des patientes dont aucune n'avait un raccourcissement échographique du col utérin, et inversement 4,5 % des patientes conisées avaient présenté un raccourcissement cervical à l'échographie sans qu'aucune n'ait accouché prématurément [37].

Dans une étude prospective, 16,4 % des cols mesurés entre 16 et 24 SA chez 55 patientes conisées à l'anse diathermique mesuraient moins de 25 mm. Chez ces patientes on notait 22 % d'accouchements avant 35 semaines d'aménorrhée, comparés à seulement 2 % dans le sous-groupe des patientes avec un col mesuré à plus de 25 mm, soit un risque relatif d'accouchement prématuré de moins de 35 semaines, égal à 10,2 (0,8-28,5) [25]. Dans une autre étude prospective portant sur 75 patientes conisées à l'anse diathermique dont les cols ont été mesurés entre la 24<sup>e</sup> et la 30<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, Crane *et coll.* ont identifié la longueur de 30 mm comme présentant le meilleur compromis sensibilité-spécificité [5]. Ce seuil permet d'identifier 17,3 % de patientes enceintes avec un risque d'accouchement prématuré de 54 % comparé à un risque de seulement 5 % lorsque le col mesure plus de 30 mm, soit un risque relatif de 7,6 (3,2-18).

### III.2. Cerclage du col utérin

Le dépistage des situations à risque d'accouchement prématuré chez les femmes conisées n'a d'intérêt que s'il existe des perspectives thérapeutiques préventives. Parmi elles, il convient de s'interroger sur l'efficacité du cerclage lorsque la longueur cervicale est inférieure à un seuil donné. Pour certains auteurs la mesure de la longueur cervicale aurait d'abord l'avantage d'éviter des traitements inutiles dans la grande majorité des patientes dont le col reste suffisamment long [40]. Pour eux le cerclage représente en lui-même un risque d'accouchement prématuré, le fil pouvant constituer un facteur irritatif induisant les contractions voire une source d'infection vaginale pouvant conduire à la fragilisation et à la rupture prématurée de la poche des eaux. Il convient de ce fait de réserver ce geste aux patientes avec une indication validée.

Le cerclage du col utérin a pour objectif de prolonger la grossesse afin de diminuer la mortalité néonatale liée à la fausse couche tardive et à la prématurité. Il permet la fermeture anatomique du col et l'augmentation de la longueur cervicale échographique d'environ 1 cm [41].

L'intérêt du cerclage prophylactique réalisé entre 13 et 16 semaines d'aménorrhée a été prouvé chez les patientes à haut risque d'incompétence cervicale ayant présenté trois ou plus de trois antécédents de fausses couches tardives ou d'accouchements prématurés. À l'inverse, l'intérêt du cerclage thérapeutique en cas de col raccourci mesuré à l'échographie (généralement inférieur à 25 mm) est plus discuté dans la littérature. Les résultats des études prospectives randomisées sont divergents [41-44].

Les disparités concernant à la fois l'âge gestationnel lors de la mesure échographique et lors de la réalisation du cerclage, le seuil à partir duquel est indiqué ce geste opératoire, et surtout l'existence ou non d'antécédents obstétricaux évocateurs d'incompétence cervicale expliquent en partie ces divergences. Dans une population à risque modéré d'accouchement prématuré, une étude randomisée a montré que, comparée à une simple prise en compte des antécédents obstétricaux, la surveillance par échographie endo-vaginale toutes les deux semaines jusqu'à 24 semaines n'a aucun effet préventif supplémentaire sur l'accouchement prématuré sévère (entre la 24<sup>e</sup> et la 33<sup>e</sup> semaine) noté dans les deux groupes dans 15 % des cas [45]. Dans les deux groupes, la prévention de la prématurité reposait en plus du cerclage, en cas de col mesuré à moins de 20 mm, sur l'administration de progestérone, la tocolyse et la corticothérapie anténatale. Chez les 122 patientes, surveillées par échographie anténatale, le cerclage et l'administration de progestérone étaient significativement plus fréquents : 32 % *versus* 20 % ; RR = 1,6 (1-2,5) pour le cerclage. De façon similaire une étude randomisée menée par *To et coll.* n'avait pas montré d'effet thérapeutique du cerclage réalisé chez les femmes à bas risque d'accouchement prématuré lorsque le col était raccourci à l'échographie [46].

Une récente analyse rétrospective semble montrer une augmentation de la pratique du cerclage chez les patientes conisées sans que l'efficacité de ce geste dans cette indication soit établie ni les modalités précises (date et seuil de mise en œuvre) validées par des études prospectives ou des essais randomisés [47]. Plusieurs études rétrospectives ont été publiées. Dans l'une, portant sur 65 patientes conisées, dont 6 ont bénéficié d'un cerclage soit en raison d'antécédents d'accouchement prématuré (n = 3) soit en raison de raccourcissement échographique du col (n = 2), le cerclage n'a évité l'accouchement prématuré que dans 50 % des cas [48]. D'autres études plus anciennes ont également noté l'absence de bénéfice en termes de réduction d'accouchements prématurés du cerclage effectué chez les patientes conisées [49]. Une série rétrospective, portant sur 56 patientes conisées à l'anse de Fischer dont 25 ont bénéficié d'un cerclage selon la

technique de Mc Donald entre la 14<sup>e</sup> et la 19<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée, montre un taux d'accouchements prématurés non significativement plus élevé que chez celles sans cerclage (36 % *versus* 29 %) [50]. Toutefois dans un sous-groupe de patientes avec un col de longueur échographique inférieure à 25 mm, le taux de prématurité a été de respectivement 25 % parmi les 12 femmes traitées par cerclage *versus* 42,9 % parmi les 7 sans cerclage [50]. L'absence de signification statistique dans cette étude pourrait être liée au faible effectif de la cohorte. En effet, pour mettre en évidence une réduction de risque de 10 % (de 40 % à 30 % des accouchements prématurés), une cohorte d'au moins 750 patientes serait nécessaire.

Chez les patientes conisées, l'adoption du seuil de 25 mm risque de proposer le cerclage à un nombre non négligeable de patientes avec une simple modification anatomique postopératoire mais sans réelle incompétence cervicale [40]. Pour éviter ce biais de recrutement qui dilue l'effet thérapeutique du cerclage, il a été suggéré de réserver l'indication de ce geste aux patientes dont le col est de longueur échographique inférieure à 15 mm. Parmi elles le cerclage a permis de réduire significativement le taux d'accouchements prématurés avant 32 semaines de 52 à 5 % [51], alors que cette efficacité thérapeutique n'est pas notée dans une autre étude rétrospective adoptant le même seuil (42 % *versus* 56 %) [52].

Pour les patientes conisées, il paraît urgent de réaliser une étude prospective randomisée pour vérifier l'intérêt thérapeutique du cerclage et pour fixer le cas échéant, la longueur du col utérin à partir duquel ce geste devait être proposé. En effet dans les études rétrospectives, un biais de sélection des patientes qui ont un cerclage n'est pas à exclure. On peut ainsi craindre une sur-représentation parmi les patientes cerclées des situations à haut risque liées à des antécédents de fausses couches tardives ou d'accouchements prématurés, ou à des cols très raccourcis, qui risque de masquer l'efficacité réelle du cerclage.

#### IV. LES MESURES PRÉVENTIVES

Les CIN sont des lésions asymptomatiques. Leur traitement n'est justifié que pour éviter leur évolution vers un cancer. L'abstention thérapeutique peut être proposée, sous certaines conditions, pour les lésions susceptibles de régresser spontanément. Par ailleurs la prise en charge thérapeutique ne devrait concerner que des lésions prouvées

par l'examen histologique d'une biopsie dirigée et/ou d'un curetage endocervical. Dans ce cas, la colposcopie associée à la cytologie et à l'examen histologique permet de poser les indications thérapeutiques et de choisir la modalité thérapeutique la plus adaptée. En tenant compte de la sévérité histologique et de l'âge des patientes, un certain nombre de conisations actuellement réalisées en France pourraient être évitées soit parce qu'aucun traitement n'est nécessaire soit parce qu'une destruction peut être faite.

#### **IV.1. Indication thérapeutique en fonction de la sévérité histologique**

Classiquement on distingue deux entités histologiques, d'abord les CIN1 dont une proportion importante régresse spontanément ne justifiant d'aucun traitement, et les CIN2 et 3 qui comportent un risque plus important de développement du cancer justifiant leur dépistage, diagnostic et traitement précoce pour l'éviter. En fait les CIN2 sont situées sur la ligne de démarcation entre ces deux entités et l'incertitude du diagnostic rend cette ligne de démarcation peu précise et complique l'appréciation de l'histoire naturelle des CIN.

##### ***IV.1.a. CIN1***

Les CIN1 et les condylomes plans sont les lésions les plus fréquentes. Elles ont un potentiel évolutif faible mais individuellement totalement imprévisible. Entre 26 et 70 % des CIN1 régressent. Ce taux augmente avec la durée de la surveillance, mais la plupart des régressions sont observées dans un délai de 12 à 18 mois [53]. La réalisation de biopsies augmente le taux des régressions et des guérisons par l'effet direct de la biopsie ou par les phénomènes de cicatrisation sur les lésions cervicales [54]. À l'inverse, entre 4 et 43 % des CIN1 progressent vers des lésions plus sévères. Ces progressions peuvent être très rapides, ce qui constitue une des explications de la découverte des CIN2-3 inaugurales [53], mais par la suite l'évolution vers le cancer est à la fois rare et lente. L'âge des patientes et la taille des lésions ont été suggérés comme des facteurs prédictifs de la progression des CIN1, mais ces facteurs sont également associés à la sous-évaluation des diagnostics à la biopsie dirigée. L'augmentation du risque de progression des CIN1 liée à l'infection persistante par un HPV oncogène [55] semble dépendre à la fois du type d'HPV [56, 57] et de la charge virale [58, 59], mais même en présence d'HPV 16 ou 18 le taux annuel de régression des CIN1 reste élevé, variant entre 18 et 46 %.

Pour les CIN1 la surveillance évite de traiter une lésion qui aurait pu guérir spontanément et évite ainsi les complications dues à ce traitement inutile. Cette surveillance expose au risque de progression des lésions voire au développement d'un cancer, surtout en cas d'abandon de la surveillance. Pour éviter cette évolution les critères de sélection des patientes et les modalités de leur surveillance doivent être strictes. La jonction pavimento-cylindrique doit être visible en totalité et il doit y avoir une concordance cyto/colpo/histologique parfaite [60]. Une évaluation cyto-colpo-histologique est recommandée tous les 6 mois pendant 24 à 36 mois. Une information précise et détaillée, renouvelée à chaque consultation, est un élément fondamental pour obtenir une bonne adhésion des patientes à cette prise en charge. La plupart des guérisons surviennent dans les 18 mois qui suivent le diagnostic de CIN de bas grade. Dans ce cas une réévaluation cyto-colposcopique annuelle pendant un ou deux ans doit précéder la surveillance cytologique triennale faite dans le cadre du dépistage du cancer cervical. Un traitement peut être proposé en cas de lésions persistant au-delà de 24 mois ou en cas d'aggravation. La conisation ne doit être envisagée que dans les cas où la jonction n'est pas visible et/ou s'il existe une discordance cyto/colpo/histologique.

#### ***IV.1.b. CIN2***

La prévalence des CIN2 est particulièrement élevée parmi les patientes jeunes [61] chez qui le taux de régression peut atteindre 39 % à un an [62], 65 % à 18 mois [63] voire 70 % à 27 mois [64]. Un taux de régression de 74 % en un an indépendant de l'âge des patientes mais plus élevé pour les petites lésions a été rapporté dans une étude prospective récente [65]. La régression des CIN2 associées à une infection par HPV 16 semble moins fréquente [66], mais peut néanmoins atteindre 21 % [67]. Une abstention thérapeutique est envisageable chez une femme de moins de 30 ans qui accepte une surveillance régulière ayant un CIN2 de petite taille pour laquelle la jonction pavimento-cylindrique est entièrement explorable sans signes de gravité colposcopiques [61]. Cette attitude suppose la réalisation d'une conisation secondaire immédiate en cas d'aggravation de cette lésion.

### **IV.2. Indication thérapeutique en fonction de l'âge des patientes**

Chez les jeunes femmes, les anomalies cytologiques et les lésions histologiques sont nettement plus fréquentes [68], mais parallèlement l'évolution des lésions histologiques CIN2 et CIN3 est différente chez

l'adolescente par rapport à la femme adulte avec des taux de guérison spontanée nettement plus élevés probablement du fait de la maturation des tissus [62-64]. Ces guérisons rendent les traitements totalement inutiles et les conséquences de ces traitements d'autant moins justifiables.

En France, moins de 0,5 % des cancers du col de l'utérus surviennent chez les femmes de moins de 25 ans. Le taux d'incidence spécifique, estimé pour l'année 2005 à partir des données des registres des cancers du réseau FRANCIM, est de 0,6 pour 100 000 femmes par an entre 20 et 24 ans, et de 0,1 pour 100 000 femmes par an entre 15 et 20 ans. Ainsi par année, pour l'ensemble du pays, en moyenne 12 cas surviennent entre 20 et 24 ans et 1 cas survient avant 20 ans [69]. L'analyse des données épidémiologiques en Angleterre montre que, pour éviter un cancer survenant entre l'âge de 20 et 24 ans, il faut traiter 100 CIN3 [70]. Une analyse médico-économique réalisée au pays de Galles a montré que le dépistage des 22 000 femmes âgées de 20 à 24 ans permettrait chaque année de prévenir un cancer, et d'en découvrir deux autres au stade micro-invasif au prix de 450 consultations et d'un coût économique annuel de 825 000 livres [71].

En France le dépistage du cancer du col de l'utérus est recommandé à partir de 25 ans [68] compte tenu de la faible incidence du cancer du col avant cet âge, du taux nettement plus élevé de résultats cytologiques faux-positifs, de la proportion non négligeable de traitements inutiles de lésions qui régresseraient spontanément et des séquelles post-thérapeutiques non négligeables. Le respect de cette recommandation permettrait sans aucun doute d'éviter bon nombre de traitements inutiles.

### IV.3. Choix de la méthode de traitement

Comme nous l'avons constaté ci-dessus, la méthode de traitement et l'importance de l'exérèse sont des facteurs déterminants du maintien de la capacité fonctionnelle du col traité [24, 30, 72]. Certes lorsqu'un traitement est indiqué l'efficacité dans la prévention du cancer invasif exige l'ablation ou la destruction la plus complète possible de l'épithélium pathologique, mais parallèlement la moindre iatrogénie requiert la conservation d'un maximum d'épithélium et de stroma sains pour préserver la fonction du col. En fait les dimensions de l'exérèse dépendent de la taille et de la situation de la lésion sur le col et un traitement par destruction ne peut être proposé que pour les lésions de petite taille, de situation exocervicale totalement visible à la colposcopie. En effet l'absence de pièce opératoire constitue un inconvénient

majeur pour l'ensemble des méthodes destructrices. L'impossibilité de réaliser un examen histologique prive le thérapeute de deux renseignements essentiels : celui concernant le caractère complet du traitement et celui concernant la sévérité exacte de la lésion, et plus particulièrement concernant l'existence d'un foyer micro-invasif ou invasif occulte, non repéré à la colposcopie préalable et dont la fréquence est estimée entre 0,5 et 8 % [73, 74]. Le choix du traitement des patientes atteintes de CIN est généralement dicté par la taille, la sévérité, la localisation anatomique de la lésion voire la suspicion d'atteinte glandulaire ou micro-invasive.

## CONCLUSION

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'impact potentiel des différentes méthodes de traitements sur le déroulement des grossesses ultérieures. Le souci du moindre risque obstétrical s'ajoute à celui de la réduction du nombre de lésions résiduelles particulièrement chez les femmes jeunes. Nul doute que la prévention primaire de la pathologie cervico-vaginale basée sur la vaccination prophylactique contre l'infection à papillomavirus permettra de réduire ces conséquences obstétricales en diminuant le nombre de lésions précancéreuses à traiter.

## Bibliographie

- [1] Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology* 2009;20:5-16.
- [2] Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, Haywood M, Elanko N, Coleman D, Yule R, Desai M. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2004;91:942-53.
- [3] Herbert A, Holdsworth G, Kubba AA. Cervical screening: why young women should be encouraged to be screened? *J Fam Plann Reprod Health Care* 2008;34:21-5.
- [4] Bano F, Kolhe S, Zamblera D, Jolaoso A, Folayan O, Page L, Norton J. Cervical screening in under 25s: a high-risk young population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:86-9.
- [5] Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2006; 107:37-44.
- [6] Sadler L, Safilas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004;291:2100-6.
- [7] Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;105: 325-32.
- [8] Simoens C, Goffin F, Simon P, Barlow P, Antoine J, Foidart JM, Arbyn M. Adverse obstetrical outcomes after treatment of precancerous cervical lesions: a Belgian multicentre study. *BJOG* 2012;119:1247-55.
- [9] Sjoborg KD, Vistad I, Myhr SS, Svenningsen R, Herzog C, Kloster-Jensen A, Nygard G, Hole S, Tanbo T. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:423-8.
- [10] Van de Vijver A, Poppe W, Verguts J, Arbyn M. Pregnancy outcome after cervical conisation: a retrospective cohort study in the Leuven University Hospital. *BJOG* 2010; 117:268-73.
- [11] Ortoft G, Henriksen T, Hansen E, Petersen L. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG* 2010;117:258-67.
- [12] Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, Irgens LM, Iversen OE. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ* 2008;337: a1343.
- [13] Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009;114:504-10.
- [14] Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007;109:309-13.
- [15] 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: 1232-8.
- [16] Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:33 e1-6.
- [17] Armarnik S, Sheiner E, Piura B, Meirovitz M, Zlotnik A, Levy A. Obstetric outcome following cervical conization. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:765-9.
- [18] Poon LC, Savvas M, Zamblera D, Skyfta E, Nicolaidis KH. Large loop excision of transformation zone and cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *BJOG* 2012;119:692-8.
- [19] Werner CL, Lo JY, Heffernan T, Griffith WF, McIntire DD, Leveno KJ. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2010;115:605-8.
- [20] Bruinsma FJ, Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011;118:1031-41.
- [21] Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M. Precancerous changes in the cervix and risk of

- subsequent preterm birth. *BJOG* 2007;114:70-80.
- [22] El-Bastawissi AY, Becker TM, Daling JR. Effect of cervical carcinoma *in situ* and its management on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1999;93:207-12.
- [23] Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, Walker P, Patnick J, Sasieni P. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e5174.
- [24] Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevaids E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.
- [25] Berghella V, Pereira L, Garipey A, Simonazzi G. Prior cone biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1393-7.
- [26] Phadnis SV, Atilade A, Young MP, Evans H, Walker PG. The volume perspective: a comparison of two excisional treatments for cervical intraepithelial neoplasia (laser *versus* LLETZ). *BJOG* 2010;117:615-9.
- [27] Gentry DJ, Baggish MS, Brady K, Walsh PM, Hungler MS. The effects of loop excision of the transformation zone on cervical length: implications for pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:516-20.
- [28] Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gomez R, Luscher KP. Duration of pregnancy after carbon dioxide laser conization of the cervix: influence of cone height. *Obstet Gynecol* 1997; 90:978-82.
- [29] Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskevaids E, Kyrgiou M, Harrity C, Arbyn M, Prendiville W. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG* 2011; 119:685-91.
- [30] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaids E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367:489-98.
- [31] Van Rooijen M, Persson E. Pregnancy outcome after laser vaporization of the cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:346-8.
- [32] Mazouni C, Bretelle F, Blanc K, Heckenroth H, Haddad O, Agostini A, Cravello L, Blanc B, Gamerre M. Transvaginal sonographic evaluation of cervix length after cervical conization. *J Ultrasound Med* 2005; 24:1483-6.
- [33] Ricciotti HA, Burke L, Kobelin M, Slomovic B, Ludmir J. Ultrasound evaluation of cervical shortening after loop excision of the transformation zone (LETZ). *Int J Gynaecol Obstet* 1995;50:175-8.
- [34] Paraskevaids E, Bilirakis E, Koliopoulos G, Lolis ED, Kalantaridou S, Paschopoulos M, Plachouras N, Malamou-Mitsi V, Kitchener HC. Cervical regeneration after diathermy excision of cervical intraepithelial neoplasia as assessed by transvaginal sonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102:88-91.
- [35] Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996;334:567-72.
- [36] Fischer RL, Sveinbjornsson G, Hansen C. Cervical sonography in pregnant women with a prior cone biopsy or loop electrosurgical excision procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36: 613-7.
- [37] Parikh R, Horne H, Feinstein SJ, Anasti JN. Cervical length screening in patients who have undergone loop electrosurgical excision procedure. *J Reprod Med* 2008;53:909-13.
- [38] Goldberg J, Newman RB, Rust PF. Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:853-8.
- [39] Kayem G, Maillard F, Popowski T, Haddad B, Sentilhes L. Uterine cervical length measurement by endovaginal ultrasonography: technique and main utilizations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010;39:267-75.
- [40] Groom KM, Bennett PR, Golar A, Thalon A, Shennan AH. Elective cervical cerclage *versus* serial ultrasound surveillance of cervical length in a population at high risk for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:158-61.
- [41] Rust OA, Atlas RO, Meyn J, Wells M, Kimmel S. Does cerclage location influence perinatal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1688-91.
- [42] Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P,

Bekedam DJ, van Geijn HP. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest *versus* bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1106-12.

[43] Belej-Rak T, Okun N, Windrim R, Ross S, Hannah ME. Effectiveness of cervical cerclage for a sonographically shortened cervix: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1679-87.

[44] Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1311-7.

[45] Simcox R, Seed PT, Bennett P, Teoh TG, Poston L, Shennan AH. A randomized controlled trial of cervical scanning *versus* history to determine cerclage in women at high risk of preterm birth (CIRCLE trial). *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:623 e1-6.

[46] To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1849-53.

[47] Turrentine MA, Stewart DJ, Ramirez MM. Use of the cervical cerclage: comparison of a community and university hospital setting. *Obstet Gynecol* 2007;109:320-5.

[48] Nam KH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. *J Gynecol Oncol* 2010;21:225-9.

[49] Zeisler H, Joura EA, Bancher-Todesca D, Hanzal E, Gitsch G. Prophylactic cerclage in pregnancy. Effect in women with a history of conization. *J Reprod Med* 1997;42:390-2.

[50] Shin MY, Seo ES, Choi SJ, Oh SY, Kim BG, Bae DS, Kim JH, Roh CR. The role of prophylactic cerclage in preventing preterm delivery after electrosurgical conization. *J Gynecol Oncol* 2010;21:230-6.

[51] Heath VC, Souka AP, Erasmus I, Gibb DM, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: the value of Shirodkar suture for the short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:318-22.

[52] Hassan SS, Romero R, Maymon E, Berry SM, Blackwell SC, Treadwell MC, Tomlinson M. Does cervical cerclage prevent preterm delivery

in patients with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1325-9; discussion 1329-31.

[53] Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, Herzog TJ. Natural history of established low-grade cervical intraepithelial (CIN1) lesions. *Anticancer Res* 2008;28:1763-6.

[54] Chen EY, Tran A, Raho CJ, Birch CM, Crum CP, Hirsch MS. Histological 'progression' from low (LSIL) to high (HSIL) squamous intraepithelial lesion is an uncommon event and an indication for quality assurance review. *Mod Pathol* 2010;23:1045-51.

[55] Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1478-88.

[56] Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:123-37.

[57] Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study. *Br J Cancer* 2007;97:129-32.

[58] Gravitt PE, Kovacic MB, Herrero R, Schiffman M, Bratti C, Hildesheim A, Morales J, Alfaro M, Sherman ME, Wacholder S, Rodriguez AC, Burk RD. High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease. *Int J Cancer* 2007;121:2787-93.

[59] Hesselink AT, Berkhof J, Heideman DA, Bulkman NW, van Tellingen JE, Meijer CJ, Snijders PJ. High-risk human papillomavirus DNA load in a population-based cervical screening cohort in relation to the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Int J Cancer* 2009;124:381-6.

[60] ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. In: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis\\_final\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf). Saint Denis: ANAES; 2002.

[61] Guedes AC, Zeferino LC, Syrjanen KJ, Brenna SM. Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis. *Anticancer Res* 2010;30:2319-23.

- [62] Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps MG, Boardman LA. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:269-74.
- [63] 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;197:141 e1-6.
- [64] Moscicki AB, Ma Y, Jonte J, Miller-Benningfield S, Hanson E, Jay J, Godwin de Medina C, Farhat S, Clayton L, Shiboski S. The role of sexual behavior and human papillomavirus persistence in predicting repeated infections with new human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2055-65.
- [65] Discacciati MG, de Souza CA, d'Ottaviano MG, Angelo-Andrade LA, Westin MC, Rabelo-Santos SH, Zeferino LC. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011.
- [66] Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol* 2009;113:18-25.
- [67] Matsumoto K, Yasugi T, Oki A, Fujii T, Nagata C, Sekiya S, Hoshiai H, Taketani Y, Kanda T, Kawana T, Yoshikawa H. IgG antibodies to HPV16, 52, 58 and 6 L1-capsids and spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Lett* 2006;231:309-13.
- [68] Baldauf JJ, Fender M, Akladios CY, Velten M. Is early cervical cancer screening justified?. *Gynecol Obstet Fertil* 2011;39:358-63.
- [69] Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, Benhamou E, Chérier-Challine L *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, décembre 2008, 132 p. Disponible sur : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr).
- [70] Cancer. Statistics registrations. Registrations of cancer diagnosed in 1999, England. Series MB1 no. 30. London: Office for National Statistics 2002.
- [71] Rieck GC, Tristram A, Hauke A, Fielder H, Fiander AN. Cervical screening in 20-24-year olds. *J Med Screen* 2006;13:64-71; discussion 62-3.
- [72] Nohr B, Tabor A, Frederiksen K, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and the subsequent risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:596-603.
- [73] Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: is there any predictor for residual disease? *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:660-4.
- [74] Ueda M, Ueki K, Kanemura M, Izuma S, Yamaguchi H, Nishiyama K, Tanaka Y, Terai Y, Ueki M. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006;101:143-6.