



**HAL**  
open science

**Grossesse après conisation. Etude transversale des conséquences obstétricales de la conisation sur la grossesse réalisée à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy entre 2002 et 2010**

Séverine Schiavone

► **To cite this version:**

Séverine Schiavone. Grossesse après conisation. Etude transversale des conséquences obstétricales de la conisation sur la grossesse réalisée à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy entre 2002 et 2010. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01734173

**HAL Id: hal-01734173**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734173>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée

Par

**Séverine SCHIAVONE**

Le 15 avril 2011

**GROSSESSE APRES CONISATION**

**Etude transversale des conséquences obstétricales de la conisation sur la  
grossesse réalisée à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy  
entre 2002 et 2010**

---

**Examineurs de la thèse**

M. P. JUDLIN	Professeur	Président
M. JL. BOUTROY	Professeur	Juge
M. JM. VIGNAUD	Professeur	Juge
M. O. MOREL	Maitre de conférences	Juge
<u>M. T. ROUTIOT</u>	Docteur en médecine	Juge

**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée

Par

**Séverine SCHIAVONE**

Le 15 avril 2011

**GROSSESSE APRES CONISATION**

**Etude transversale des conséquences obstétricales de la conisation sur la  
grossesse réalisée à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy  
entre 2002 et 2010**

---

**Examineurs de la thèse**

M. P. JUDLIN	Professeur	Président
M. JL. BOUTROY	Professeur	Juge
M. JM. VIGNAUD	Professeur	Juge
M. O. MOREL	Maitre de conférences	Juge
<u>M. T. ROUTIOT</u>	Docteur en médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----  
**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**

**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**

**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**

**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

**Asseseurs :**

- Pédagogie :	<b>Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ</b>
- 1 <sup>er</sup> Cycle :	<b>Professeur Bernard FOLIGUET</b>
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	<b>M. Christophe NÉMOS</b>
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Professeur Marc DEBOUVERIE</b>
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	<b>Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI</b>
« DES Spécialité Médecine Générale	<b>Professeur Francis RAPHAËL</b>
- Filières professionnalisées :	<b>M. Walter BLONDEL</b>
- Formation Continue :	<b>Professeur Hervé VESPIGNANI</b>
- Commission de Prospective :	<b>Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT</b>
- Recherche :	<b>Professeur Didier MAINARD</b>
- Développement Professionnel Continu :	<b>Professeur Jean-Dominique DE KORWIN</b>

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====  
**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL  
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE  
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ  
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER  
Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE  
Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ  
Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET  
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN  
Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT  
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL  
Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER  
Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI  
Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY  
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétiq**

**ue)**  
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ  
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT  
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD  
Professeur Patrick ROSSIGNOL

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD  
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL  
Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====



## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64<sup>ème</sup> Section : **BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

---

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42<sup>ème</sup> Section : **MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

---

43<sup>ème</sup> Section : **BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

---

44<sup>ème</sup> Section : **BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET  
NUTRITION**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

---

45<sup>ème</sup> Section : **MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

---

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Nicolas JAY

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,  
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**3<sup>ème</sup> sous-section :**

Docteur Olivier MOREL

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**  
Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**  
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

-----

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA – Madame Nathalie MERCIER

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Nguyen TRAN

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

=====

## **PROFESSEURS ASSOCIÉS**

### **Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGE  
Professeur associé Francis RAPHAEL

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

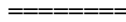
### **Médecine Générale**

Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER  
Docteur Paolo DI PATRIZIO  
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY  
Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE  
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ  
Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN  
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON  
Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Michel STRICKER  
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET



## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>
Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>
Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume Uni)</i>	

**A notre Maître et Président de thèse,**

**M le Professeur Philippe JUDLIN**

*Professeur en Gynécologie-Obstétrique*

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse et nous vous en remercions.

Nous avons apprécié votre bienveillance tout au long de notre internat et vous remercions de la confiance que vous nous accordez. Votre rigueur dans le travail et votre gentillesse ont suscité notre admiration.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre considération et de notre plus profond respect.

**A nos Maitres et Juges,**

**M le Professeur Jean-Louis BOUTROY**

*Professeur en Gynécologie-Obstétrique*

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous vous sommes reconnaissante pour votre accueil dans la spécialité et votre disponibilité.

Veillez trouver ici notre reconnaissance et notre respect.

**A nos Maîtres et Juges,**

**M le Professeur Jean-Michel VIGNAUD**

*Professeur en Cytologie et Anatomie Pathologiques*

Nous avons été sensible à votre implication en nous faisant l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Par la compétence que nous vous connaissons, votre accueil et votre gentillesse, nous vous exprimons notre reconnaissance et notre respect.

**A nos Maîtres et Juges,**

**M le Docteur Olivier MOREL**

*Maitre de Conférences en Gynécologie-Obstétrique*

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Votre disponibilité, votre dynamisme et votre enthousiasme sont pour nous un modèle.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre considération et de notre respect.



**A nos Maîtres et Juges,**

**M le Docteur Thierry ROUTIOT**

*Docteur en Médecine*

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail. Nous vous remercions de l'avoir dirigé et de nous avoir encouragée tout au long de sa réalisation.

Nous vous remercions pour votre enseignement, vos conseils avisés et votre soutien tout au long de l'internat.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude.

**A mes Maîtres d'internat,**

*Monsieur le Pr Boutroy*

*Monsieur le Pr Bresler*

*Monsieur le Dr Gallon*

*Monsieur le Pr Judlin*

*Monsieur le Dr Manini*

*Madame le Dr Polet*

*Monsieur le Pr Sockeel*

*Monsieur le Dr Thiebaugeorges*

*Monsieur le Dr Welter*

*Madame le Dr Zaccabri*

**A mes Aînés, qui ont participé à ma formation. Mes remerciements pour tout ce que vous m'avez transmis.**

*Madame le Dr Abel-Decologne*

*Monsieur le Pr Ayav*

*Madame le Dr Bach*

*Monsieur le Dr Balay-villaume*

*Monsieur le Dr Barbarino*

*Madame le Dr Barbier*

*Madame le Dr Bertinotti*

*Monsieur le Pr Brunaud*

*Monsieur le Dr Cassier*

*Monsieur le Dr Chapellier*

*Monsieur le Dr Chatelain*

*Monsieur le Dr Collin*

*Madame le Dr Dahlhoff*

*Madame le Dr Dandachi-Moulin*

*Madame le Dr Delaporte*

*Monsieur le Dr Droullé*

*Madame le Dr Eszto*

*Monsieur le Dr Ferdilus*

*Monsieur le Dr Forges*

*Monsieur le Dr Gunther*

*Madame le Dr Guillet-May*

*Monsieur le Dr Hayek*

*Monsieur le Dr Koebelé*

*Monsieur le Dr Lemarié*

*Monsieur le Dr Makké*

*Madame le Dr Massias*

*Monsieur le Dr M'hamdi*

*Monsieur le Dr Miton*

*Madame le Dr Monceau*

*Monsieur le Dr Morel*

*Madame le Dr Munoz*

*Madame le Dr Poulizac*

*Madame le Dr Ragage*

*Monsieur le Dr Ragage*

*Monsieur le Dr Rettel*

*Madame le Dr Ribon*

*Monsieur le Dr Rieger*

*Monsieur le Dr Routiot*

*Monsieur le Dr Tisserant*

*Monsieur le Dr Villeroy de Galhau*

**A Ludo**, mon Lulu, avec tout mon amour, pour tout le soutien que tu as pu m'apporter toutes ces années, pour ta compréhension et surtout ta patience, merci d'être là... Le plus dur est passé, notre avenir nous tend les bras....

**A Alessia**, tu es le bonheur de ma vie, mon rayon de soleil...

**A ma mère**, pour tout l'amour, la tendresse, et l'affection que tu m'as donnée. Mille merci pour le soutien et l'oreille attentive que tu m'as accordée pendant ces longues années d'étude. Merci de nous avoir toujours protégées, d'être toujours là.

A ma petite Maman, en témoignage de mon amour et de ma reconnaissance.

**A mon père**, pour tout l'amour, l'écoute, le soutien et l'affection que tu m'as apporté.

Tu as su me transmettre ta force, me pousser au delà de mes limites. Merci de m'avoir encouragé tout au long de ce chemin « devenir docteur ».

A mon Papa, en témoignage de mon amour et de ma reconnaissance.

**A Stéphanie**, ma Stouf, bien plus qu'une sœur, bien plus qu'une amie...

**A Maxime, Anthony et Chloé**, pour leurs sourires, leur attention bienveillante. Soyez assurés de ma présence dans le bonheur à venir comme dans l'adversité.

**A mes grands-parents Jacqueline et Joseph**, pour votre présence en toute discrétion, les souvenirs d'enfance que vous nous avez offerts, votre affection et votre soutien.

**A ma grand-mère, Antonietta Pierro**, ton histoire aura sans doute influencé mes choix, j'aurai tant voulu te connaître...

**A mon grand-père, Sébastien Schiavone**, ton souvenir ne me quittera pas, tu aurais été si fier, je porterai notre nom...

**A Valérie**, ma Valou, désormais tatie Vali, pour notre amitié unique, qui a su traverser les années, les régions, l'éloignement. **A Pierre**, obligé de nous écouter refaire le monde jusqu'à pas d'heures...

**A Chantal, Jacky et Jérôme**, pour votre présence depuis toujours dans tous les moments importants de ma vie

**A Antonio, Christine et Julien; A ma famille**, pour tous les moments que mes études et mon travail nous ont volé.

**A Roland, Janine, Eric et Aurélie** ainsi qu'à leurs conjoints et enfants. Merci pour votre accueil au sein de votre famille.

**A Aurélie, Flavien et Noémie**, pour votre amitié sans faille, votre porte toujours ouverte.

**A Aurélie, Claire, Gé et Mary**, amies de la première heure, toujours présentes. La distance n'a rien entamé de notre amitié. J'espère profiter toujours de ces bons moments et être à la hauteur de l'attention que vous me portez.

**A Anabela, Delphine, Emilie et Marine**, pour nos éclats de rire au boulot et surtout en dehors. Nos premiers pas en obstétrique resteront inoubliables... J'espère que notre amitié traversera les frontières de la Lorraine. Vous allez me manquer...

**A mes amis** Gessiens, Lyonnais et Nancéens

**A tous mes collègues internes** de gynécologie-obstétrique, d'anesthésie, de pédiatrie et de chirurgie côtoyés durant ces années d'internat. Pour ces bons moments passés ensemble de jour comme de nuit !

**Aux Sages femmes** avec qui j'ai travaillé durant ces cinq années, qui m'ont aidé à démarrer dans cette spécialité. Votre compétence a largement contribué à ma formation et votre gentillesse a été d'un grand soutien au quotidien.

**A l'ensemble de l'équipe de la Maternité A. Pinard de Nancy, à l'équipe du PATUGO, de Salle de Naissance, d'anténatal, aux sages femmes et secrétaires du service d'échographie et de procréation médicalement assistée,**

**A toute l'équipe de l'Hôpital Maternité de Metz, de la maternité Bel Air de Thionville, du service de chirurgie digestive de l'HIA Legouest, de la chir C,**

Pour tous ce que vous m'avez transmis, pour votre accueil chaleureux, votre extrême gentillesse.

## SERMENT

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

# Table des matières

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES .....	21
LISTE DES ABREVIATIONS .....	22
INTRODUCTION.....	23
PREMIERE PARTIE .....	25
I    Le col utérin .....	25
A Anatomie .....	25
B Fonction du col utérin.....	26
C Physiologie du col et des remaniements cervicaux .....	27
II Introduction à la Néoplasie Cervicale Intraépithéliale ou état préinvasif du cancer du col .....	33
A Epidémiologie .....	33
B Histoire naturelle du cancer du col .....	34
C Dépistage des Lésions histologiques cervicales .....	41
III CAT devant un FCV pathologique.....	50
A La prise en charge des frottis ASC-US .....	51
B Prise en charge des frottis ASC-H.....	52
C Prise en charge des frottis LSIL .....	53
D Prise en charge des frottis HSIL.....	55
E Corrélation FCV-histologie à la colposcopie.....	56
IV Prévention.....	56
V La conisation .....	59
A Historique .....	59
B Indication .....	60
C Les techniques de conisation .....	60
D Complications de la conisation.....	62
E Discussion sur l'intérêt du traitement dans les formes précoces .....	63
VI Suivi post conisation.....	65
A Méthode actuelle de surveillance et ses faiblesses .....	65
B Facteurs de risque de récurrence .....	66
C Intérêt de la recherche d'HPV dans la surveillance.....	67
D Proposition de protocole de surveillance.....	68
DEUXIEME PARTIE .....	71
I Objectifs .....	71
II Population et méthode.....	72
III Analyse statistique.....	73
A Etude descriptive .....	73
B Résultats de l'étude exposées/non exposées.....	81
C Etude de l'incidence des caractéristiques de la conisation .....	90
DISCUSSION .....	96
I Biais.....	96
A Groupe exposé.....	96
B Groupe témoin .....	96

II	Principaux résultats de l'étude .....	97
A	Caractéristiques générales de la population .....	97
B	Déroulement de la grossesse.....	97
C	Travail et accouchement.....	99
D	Données pédiatriques .....	102
E	Etude de l'incidence des caractéristiques de la conisation .....	103
III	Autres données de la littérature .....	105
A	La fertilité .....	105
B	Interaction d'HPV.....	106
C	Indication des conisations.....	107
D	Suivi obstétrical.....	108
E	Perspectives d'avenir, avec la vaccination.....	109
	CONCLUSION .....	110
	BIBLIOGRAPHIE .....	111
	ANNEXES .....	121
	RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS.....	123
	RESUME DE LA THESE.....	124

## TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Situation anatomique générale du col utérin.....	24
Figure 2 : Anatomie générale du col utérin.....	25
Figure 3 : Histologie du col utérin.....	26
Figure 4 : épithélium pavimenteux de l'exocol.....	27
Figure 5 : Epithélium cylindrique de l'endocol.....	28
Figure 6 : Zone de jonction pavimento-cylindrique.....	28
Figure 7 : Schéma histologique de l'ectropion.....	29
Figure 8 : Génome de HPV.....	34
Figure 9 : Histoire naturelle histologique du cancer du col de l'utérus.....	41
Tableau 1 : Les différentes classifications des lésions épidermoïdes du col utérin et leurs correspondances.....	46
Figure 10 : Arbre décisionnel pour la PEC des FCV ASC-US et ASC-H.....	52
Figure 11 : Arbre décisionnel pour la prise en charge des FCV LSIL.....	53
Figure 12 : Arbre décisionnel concernant les FCV HSIL.....	54
Tableau 2 : corrélation cytologie - histologie de la biopsie dirigée sous colposcopie.....	55
Figure 13 : Différents types d'électrodes utilisables pour la réalisation de conisation.....	61
Tableau 3 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN.....	64
Figure 14 : Proposition d'algorithme de surveillance post conisation.....	69
Graphique 1 : répartition du tabagisme, en pourcentage.....	74
Tableau 4: Répartition de l'issue des grossesses des patientes conisées, avant et après le geste, et des patientes témoins.....	75
Graphique 2 : répartition des lésions retrouvées au frottis.....	76
Graphique 3 : Concordance histologie/anatomopathologie.....	79
Graphique 4 : répartition des résultats des prélèvements vaginaux, en pourcentage.....	83
Tableau 5 : Répartition du mode de mise en travail des patientes .....	84
Graphique 5 : répartition du terme des accouchements des deux groupes de patientes, en pourcentage.....	85
Tableau 6 : Répartition du mode d'accouchement chez les patientes cas et témoins.....	86
Tableau 7: Répartition des poids de naissance des nouveau-nés des patientes conisées et des patientes témoins.....	87
Tableau 8 : Critères décisionnels pour le choix du traitement des lésions intra épithéliales du col .....	121



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

HPV : Human Papilloma Virus

DIU : Dispositif Intra Utérin

FCV : Frottis Cervico-Vaginal

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

PCR : « Polymerase Chain Reaction »

CIN : « Cervical Intraepithelial Neoplasia » = Néoplasie Cervicale Intraépithéliale

ASCUS : « Atypical Squamous Cells of Undertermined Significance » = atypies épithéliales malpighiennes de signification incertaine.

ASC-H : « Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL » = atypies épithéliales malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

LSIL : « Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion » = lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade

HSIL : « High Grade Squamous Intraepithelial Lesion » = lésion malpighienne intra épithéliale de haut grade

AIS : Adénocarcinome In Situ

AGC : « Atypical Glandular Cells » = atypies des cellules glandulaires

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

HAS : Haute Autorité de santé

InVS : Institut de Veille Sanitaire

HPV HR : Human Papilloma Virus de Haut Risque oncogène

VPN : Valeur Prédictive Négative

CIN HG : Néoplasie Intra Cervicale de Haut Grade

VLP : « Virus Like Particule » = pseudo-particules virales

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

RPM : Rupture Prématuroe des Membranes

MAP : Menace d'Accouchement Prématuroe

RR : Risque Relatif

SA : Semaines d'Aménorrhées

ACOG : « American Congress of Obstetricians and Gynecologists »

## INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde, avec environ 470 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année dont 80% dans les pays en voie de développement (1). En Europe, on a dénombré 33 000 nouveaux cas en 2002 responsable de 15 000 décès. En France, en 2000, le cancer du col de l'utérus se situe au 8ème rang des cancers féminins en terme d'incidence et au 5ème rang par sa mortalité (2). Il est à l'origine de 3 400 cas de cancers chaque année et responsable d'environ 1 000 décès par an. On évalue la fréquence de survenue du cancer invasif à 8/100000 femmes dans notre pays (3).

Il s'agit d'un cancer sexuellement transmissible provoqué dans la très grande majorité des cas par une infection par le virus du papillome humain (HPV). Près de 2/3 des femmes ayant une activité sexuelle sont en contact avec ce virus, mais seules 1 à 2 % de celles contaminées par celui ci vont développer un cancer du col de l'utérus. Le cancer se développe sur une période de 5 à 15 ans après l'infection par le virus. HPV représente le principal facteur de risque du cancer du col de l'utérus (4).

La prévention passe avant tout par le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses. Ce dépistage repose sur la pratique régulière d'un frottis qui, en prélevant des cellules du col, permet leur analyse au microscope (5). En cas de découverte au frottis cervico-vaginal d'une lésion précancéreuse, on peut proposer un traitement par conisation, consistant à enlever chirurgicalement une portion du col utérin. L'apparition du dépistage du cancer du col par le frottis cervico-vaginal et la prise en charge des lésions à haut risque de dégénérescence ont eu pour effet une diminution de l'incidence du cancer du col, qui n'a de cesse de reculer (6).

Cependant, le traitement des dysplasies cervicales par conisation n'est pas anodin. Il entraîne une diminution de la longueur du col utérin de 15 mm en moyenne, pouvant être responsable de complications obstétricales lors des grossesses ultérieures. Actuellement, il n'existe pas de prise en charge spécifique des grossesses chez les patientes conisées. L'enjeu principal est donc de détecter les facteurs de risque permettant de détecter parmi les patientes ayant eu une conisation, celles dont la grossesse est à risque de complication.

Nous avons donc décidé de nous intéresser aux grossesses après un traitement par conisation afin d'observer les conséquences obstétricales d'un tel geste.

Nous effectuerons donc, dans un premier temps, un rappel sur les néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus, leur dépistage et leur traitement. Dans une deuxième partie, nous analyserons le pronostic fœtal et maternel des grossesses survenant après une conisation, par une étude rétrospective réalisée à la maternité régionale universitaire de Nancy. Nous comparerons nos résultats à ceux de la littérature. En conclusion, nous tâcherons de déterminer une prise en charge spécifique permettant d'améliorer la gestion des patientes enceintes après un geste de chirurgie cervicale.

## PREMIERE PARTIE

### *I Le col utérin*

#### **A Anatomie (7)**

Le col utérin est la seule partie visible de l'utérus. Il constitue la partie inférieure (distale) de l'utérus. Il mesure 30 à 40 mm de long sur 25 mm de diamètre. Sa forme et ses dimensions varient en fonction de l'âge, de la parité et du statut hormonal.

Le col est en contact avec l'extérieur par l'intermédiaire de la cavité vaginale, mais également avec l'intérieur par la cavité utérine à travers le canal endocervical. C'est donc une porte d'entrée propice aux infections et aux agressions.

Le col utérin comporte deux revêtements : l'exocol, situé au niveau de la partie visible du col et l'endocol, situé au niveau du canal, et se dirigeant vers la cavité utérine. La frontière entre ces deux revêtements est nommée zone de jonction. Sa localisation varie par rapport à l'orifice externe en fonction de l'âge, du statut menstruel et d'autres facteurs tels que la grossesse et l'emploi d'une contraception orale. Cette zone va constituer un point faible du système. L'immense majorité des cancers du col naissent de cette jonction.

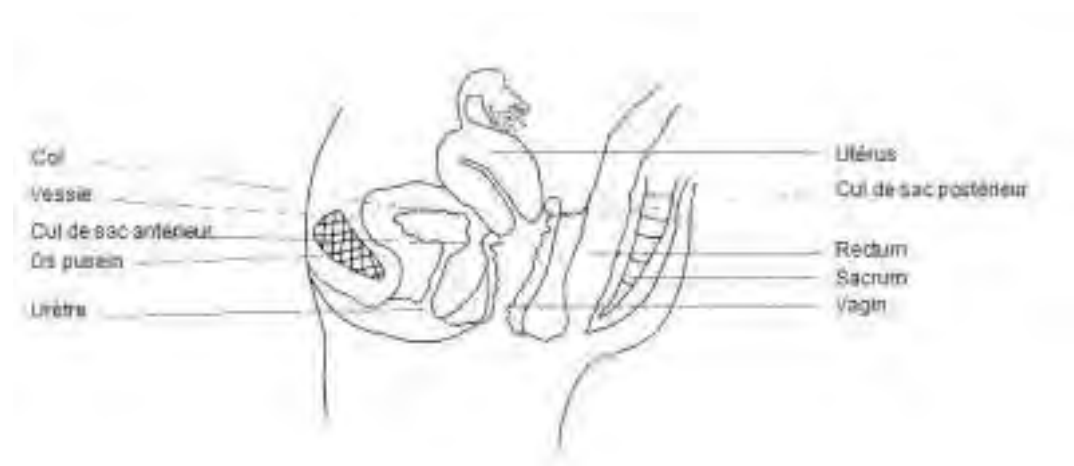


Figure 1 : Situation anatomique générale du col utérin

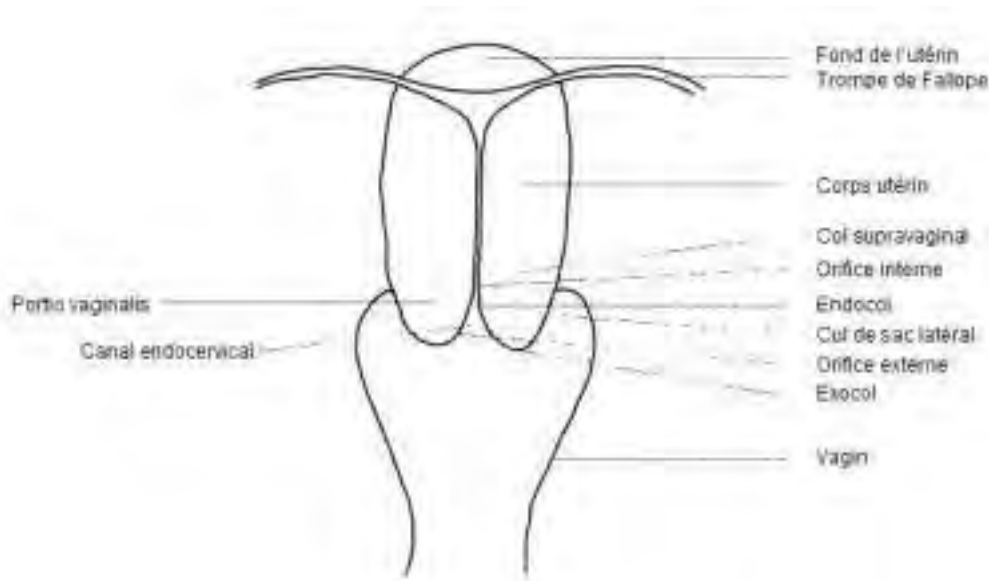


Figure 2 : Anatomie générale du col utérin

## **B Fonction du col utérin**

La muqueuse du canal cervical contient des glandes endocervicales responsables de sécrétions : la glaire cervicale.

Ces sécrétions sont modifiées en fonction de la période du cycle. En effet, en période d'ovulation, vers le milieu du cycle, sous l'influence des œstrogènes, l'orifice externe du canal cervical s'élargit, laissant place à une glaire filante, abondante, fluide, transparente. Cette glaire permet aux spermatozoïdes de se déplacer dans le canal cervical afin d'atteindre la cavité utérine. La glaire cervicale joue de plus un rôle de tampon avec à ce stade du cycle un pH alcalin favorable à la survie des spermatozoïdes. En période lutéale, sous l'imprégnation de la progestérone, cette glaire devient visqueuse, créant un bouchon épais faisant obstacle aux spermatozoïdes mais également aux germes du fait de la présence de leucocytes, de lactoferrine, et d'enzymes telles que muramidase, peroxydase...(8).

La contraception hormonale exerce un effet sur la glaire cervicale, afin de rendre imperméable la cavité utérine (9).

Durant la grossesse, le col est responsable de sécrétions épaissies, contenant des immunoglobulines de type IgG et IgM. Celles-ci sont responsables de la formation du bouchon muqueux qui forme une barrière entre l'utérus, qui est stérile de tout germe, et le vagin, qui est colonisé de bactéries. Cette « barrière » permet la protection du fœtus, en empêchant les infections. Il existe également une production d'inhibiteur des protéases empêchant l'action des élastases et des collagénases, enzymes pouvant être à l'origine d'une rupture prématurée des membranes (10).

### C Physiologie du col et des remaniements cervicaux

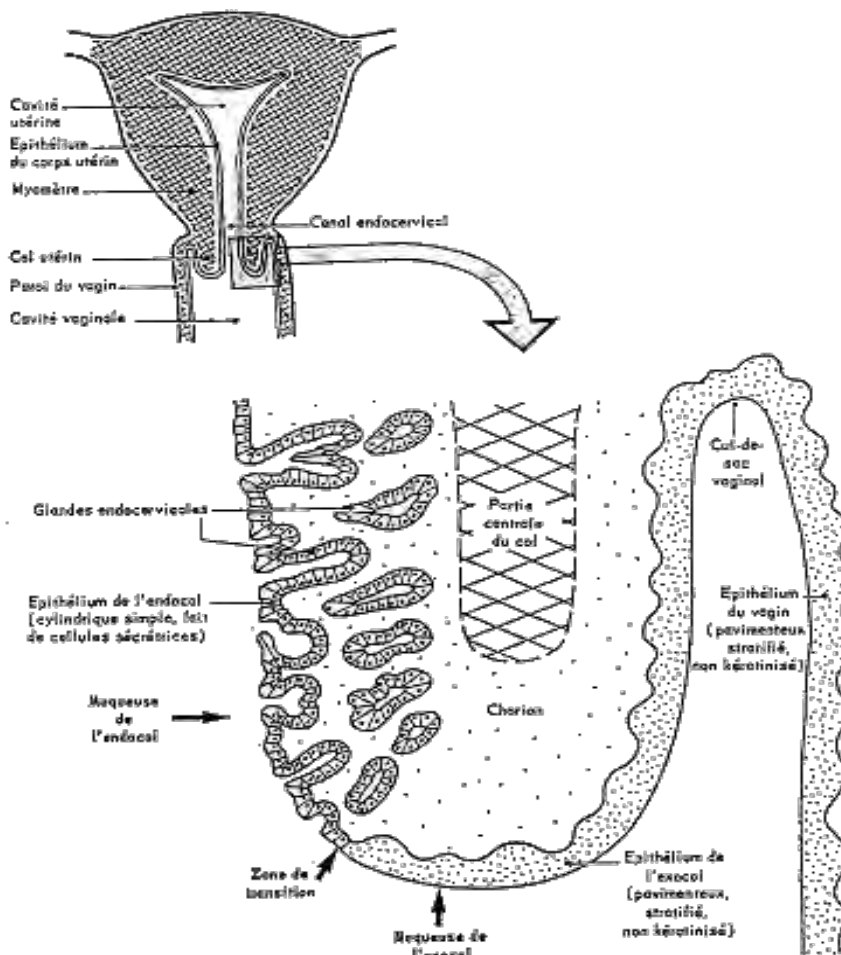


Figure 3 : Histologie du col utérin

## 1 Le col normal

Au niveau cytotologique, l'exocol est tapissé par un épithélium pavimenteux stratifié, non kératinisant, riche en glycogène. Opaque, et de couleur rose pâle, cet épithélium est constitué de plusieurs couches de cellules (15-20 couches) (8).

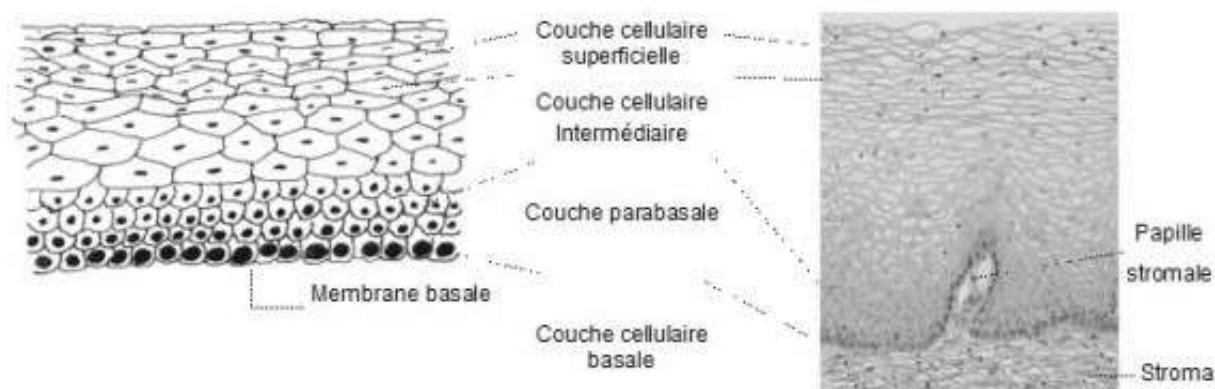


Figure 4 : épithélium pavimenteux de l'exocol

L'endocol est tapissé d'une seule couche de cellules cylindriques, également nommée épithélium glandulaire. Etant constitué d'une couche cellulaire unique, il est moins épais que l'épithélium pavimenteux de l'exocol. A l'examen visuel, il apparaît de couleur rouge du fait de sa finesse. En effet, cette finesse permet de voir plus facilement la coloration de la vascularisation sous-jacente du stroma. Dans sa limite distale ou supérieure, il fusionne avec l'épithélium endométrial de l'utérus. Dans sa limite proximale ou inférieure, il rencontre l'épithélium pavimenteux de l'exocol ; c'est ce que l'on appellera la jonction pavimento-cylindrique.

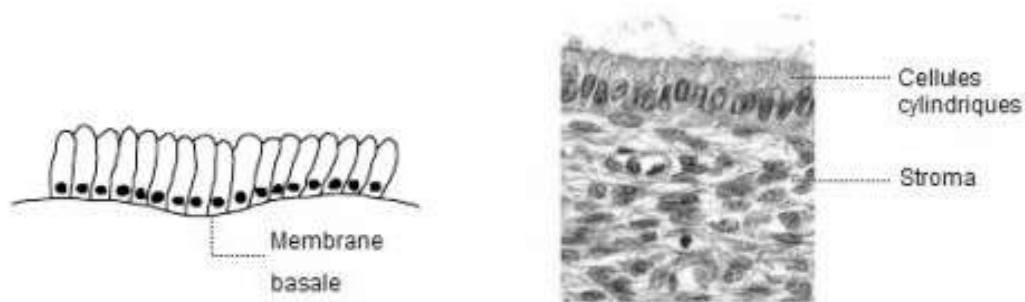


Figure 5 : Epithélium cylindrique de l'endocol

La jonction pavimento-cylindrique se présente sous la forme d'une ligne étroite marquée par une dénivellation liée à la différence d'épaisseur entre les épithéliums pavimenteux et cylindrique. La localisation de la jonction pavimento-cylindrique par rapport à l'orifice externe varie au cours de la vie en fonction de facteurs tels que l'âge, le statut hormonal, le traumatisme entraîné par l'accouchement, l'utilisation d'une contraception orale et certaines conditions physiologiques telles que la grossesse.

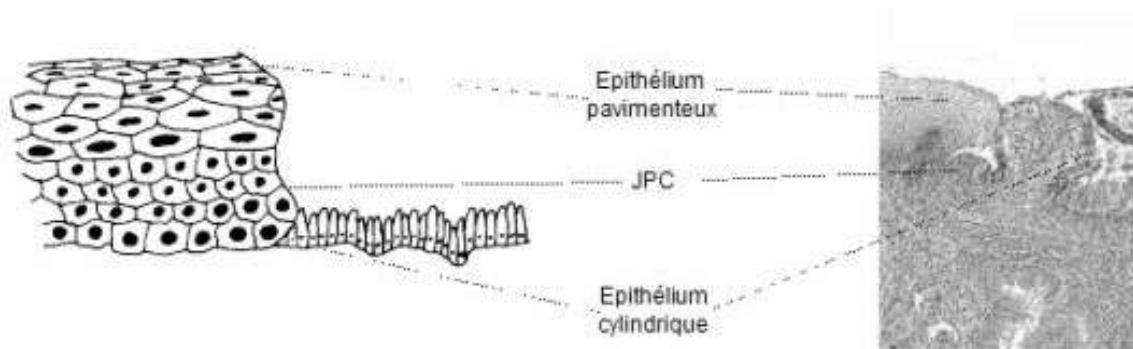


Figure 6 : Zone de jonction pavimento-cylindrique

On appelle "jonction pavimento-cylindrique originelle" la jonction pavimento-cylindrique qui est visible durant l'enfance, la prépuberté, après la puberté et au début de la période reproductive. Elle représente la jonction entre l'épithélium cylindrique et l'épithélium pavimenteux "originel" formé au cours de l'embryogénèse et durant la vie intra-utérine. Pendant l'enfance et la prépuberté, la jonction pavimento-cylindrique originelle se situe au



niveau de l'orifice externe. Après la puberté et durant toute la période de reproduction, les organes génitaux féminins se développent sous l'influence des œstrogènes. Ainsi, le col gonfle et s'élargit, tandis que le canal endocervical s'allonge. Il en résulte une éversion sur l'exocol de l'épithélium cylindrique tapissant la partie inférieure du canal endocervical. A l'examen visuel, un exocol d'apparence très rouge traduit ce processus d'éversion également appelé ectropion ou ectopie.

## 2 L'ectropion

Comme on l'a vu ci dessus, l'ectropion se définit par la présence d'épithélium cylindrique endocervical éversé sur l'exocol. Ce phénomène se traduit par l'apparition d'une large zone rougeâtre entourant l'orifice externe. L'éversion de l'épithélium cylindrique est plus prononcée sur les lèvres postérieure et antérieure de l'exocol que sur les lèvres latérales. Ce processus physiologique est tout à fait normal dans la vie d'une femme. Parfois, l'épithélium cylindrique s'étend jusque dans les culs de sac vaginaux. Dans l'ectropion, c'est toute la muqueuse, y compris les cryptes et le stroma sous-jacent, qui s'éverse. C'est dans cette région que se produisent non seulement la transformation physiologique normale qu'est la métaplasie pavimenteuse, mais aussi les transformations anormales à l'origine du cancer du col.

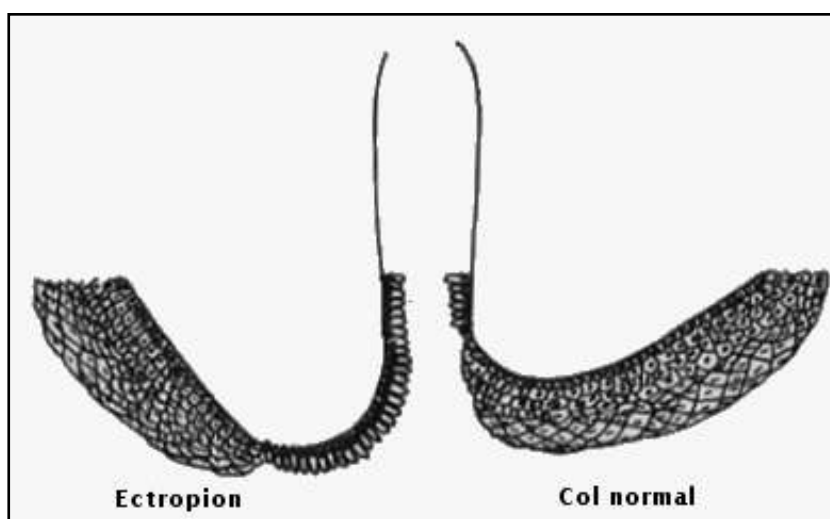


Figure 7 : Schéma histologique de l'ectropion

### 3 Le col inflammatoire

Il s'agit d'un col où l'on retrouve la présence de cellules inflammatoires. Les lésions inflammatoires du col et du vagin sont relativement fréquentes. On distingue les inflammations quasi physiologiques telles que celles liées à la réparation d'ectropion, des modifications secondaires à une dystrophie hormonale comme pendant la grossesse ou encore liées à des phénomènes mécaniques créant une irritation (dispositif intra-utérin, tampon oublié, etc.), irritants chimiques (gels ou crèmes). L'inflammation du col peut également être la conséquence d'une infection (généralement une infection à germes multiples, non spécifique). La présence de lésions inflammatoires se traduit alors par des pertes vaginales qui peuvent être blanches, séreuses, mucopurulentes ou séropurulentes. Des symptômes tels que des douleurs pelviennes, des douleurs lombaires, un prurit, des démangeaisons et une dyspareunie peuvent également être décrits. On distingue deux types d'inflammation : les cervico-vaginites et les cervicites.

La cervico-vaginite est une inflammation de l'épithélium pavimenteux du col et du vagin. La réponse des muqueuses cervicales et vaginales à l'infection se traduit par une réaction inflammatoire caractérisée par une détérioration des cellules de surface. Celle-ci entraîne une desquamation des cellules et donc une ulcération. De ce fait, on observe une diminution de l'épaisseur de l'épithélium au niveau des couches superficielles et d'une partie des couches intermédiaires. Les couches cellulaires plus profondes sont envahies par les neutrophiles qui s'infiltrent dans les espaces intercellulaires. La surface de l'épithélium se couvre de débris cellulaires et de sécrétions inflammatoires mucopurulentes.

La cervicite est le terme employé pour désigner l'inflammation affectant l'épithélium cylindrique du col. Elle entraîne une congestion du tissu conjonctif sous-jacent, une desquamation des cellules et une ulcération qui donnent un col rouge, inflammatoire, s'accompagnant de pertes mucopurulentes. Si l'inflammation persiste, les structures villositaires s'aplatissent et la muqueuse sécrète parfois moins de mucus.

Dans tous les cas, dans les suites d'une inflammation prolongée ayant entraîné une nécrose des tissus, les lésions sont réparées et les tissus nécrosés éliminés. L'épithélium nouvellement formé est alors fortement vascularisé, et la prolifération du tissu conjonctif est à l'origine d'une fibrose d'étendue variée.

#### **4 Le col dystrophique**

Il est la conséquence d'un déséquilibre entre les différents constituants de l'épithélium. Les causes sont fréquemment hormonales : ménopause, pilule, post-partum ; mais elles peuvent être également mécaniques : DIU, prolapsus... Il n'entraîne pas d'évolution vers le cancer.

#### **5 Métaplasie cylindrique**

La métaplasie correspond au remplacement physiologique de l'épithélium cylindrique éversé par un épithélium de type pavimenteux nouvellement formé. Ce phénomène est sans doute lié au fait que, durant la période de reproduction et au cours de la grossesse l'environnement vaginal est fortement acide. En effet, dans une zone d'ectropion, les cellules épithéliales cylindriques sont systématiquement détruites par l'acidité vaginale. Cet épithélium détruit est remplacé par un épithélium métaplasique nouvellement formé. L'irritation de l'épithélium cylindrique exposé à l'acidité de l'environnement vaginal provoque l'apparition de cellules de réserve sub-cylindriques. La prolifération de ces cellules entraîne une hyperplasie cellulaire de réserve et au final la formation d'un épithélium pavimenteux métaplasique. Cette métaplasie débute généralement à la jonction pavimento-cylindrique originelle, à la limite distale de l'ectropion, mais elle peut également débiter au niveau de l'épithélium cylindrique proche de cette jonction, ou apparaître sous forme d'îlots éparpillés dans l'épithélium cylindrique exposé. La métaplasie pavimenteuse est un processus irréversible dans la mesure où l'épithélium transformé ne peut redevenir un épithélium cylindrique. Chez la grande majorité des femmes, les cellules pavimenteuses métaplasiques immatures continuent à se différencier pour constituer un épithélium métaplasique mature semblable en tous points à l'épithélium pavimenteux originel normal. Cependant, chez une très petite minorité de femmes, un épithélium dysplasique atypique se développe parfois. En effet, certains types de virus du papillome humain (HPV) peuvent infecter de façon persistante les cellules basales pavimenteuses métaplasiques immatures et entraîner leur transformation en cellules atypiques dans lesquelles apparaissent des anomalies nucléaires et cytoplasmiques. Par la suite, la prolifération anarchique et la dissémination de ces cellules

atypiques peut engendrer la formation d'un épithélium dysplasique anormal qui retourne parfois à la normale, mais peut également persister à l'état dysplasique ou évoluer vers un cancer invasif au bout de plusieurs années.

La région du col où se produit la métaplasie pavimenteuse est appelée zone de remaniement. Il est essentiel de bien l'identifier car presque toutes les manifestations de cancer du col débutent dans cette région.

## **6 Le col dysplasique**

Il s'agit de la déviation de la métaplasie avec un trouble de la maturation cellulaire comme expliqué ci-dessus. Cette évolution peut conduire au cancer. Son principal facteur étiologique est l'infection par HPV.

### ***II Introduction à la Néoplasie Cervicale Intraépithéliale ou état préinvasif du cancer du col***

#### **A Epidémiologie**

En France, on estime que le nombre de cas de cancer du col était de 3300 en 2000. En 2005 on a estimé qu'il touchait 3068 femmes; avec une mortalité liée à ce cancer de 1067 femmes. L'incidence de ce cancer n'a cessé de diminuer depuis 1980, avec un taux moyen de décroissance de 2,9% par an. Dans le même temps, le taux de mortalité a également diminué de 4,0% en moyenne. Actuellement, le risque pour une femme d'être atteinte d'un cancer du col est de 4% dans les pays en voie de développement et inférieur à 1% dans les pays industrialisés (6).

La néoplasie intra épithéliale cervicale touche désormais des femmes de plus en plus jeunes, avec un pic d'incidence moyen du cancer in situ à 30 ans et un pic moyen du cancer invasif à 45 ans (6).

Le cancer du col est précédé d'anomalies cellulaires épithéliales qui sont de véritables lésions précancéreuses (lésions épithéliales de bas ou de haut grade). Ces lésions peuvent être détectées par le frottis cervico-vaginal. Ce dépistage est efficace, il permet de traiter d'éventuelles lésions du col à un stade précoce de dysplasie (stade précancéreux), où la guérison est de 100%. On dénombre ainsi chaque année aux Etats Unis des lésions précancéreuses chez plus de 1.500.000 femmes. Le FCV est actuellement en France, l'examen de première intention pour le dépistage du cancer du col utérin avant le test HPV, la colposcopie et la biopsie (11).

## **B Histoire naturelle du cancer du col**

### **1 Données épidémiologiques. Transmission. Infection à HPV**

Human papilloma virus (HPV) est un virus à ADN de la famille des *Papillomaviridae*. Il a un tropisme strict pour les épithéliums malpighiens et spécifiquement les kératinocytes, constituants majeurs des épithéliums pluristratifiés de la peau et des muqueuses génitales. Virus nu, il est particulièrement résistant dans le milieu extérieur (froid, solvants organiques, détergents).

Parmi les génotypes d'HPV, dont on dénombre près de 200 sous types différents (12), une vingtaine présente un tropisme génital. Parmi eux, on distingue les HPV dits à haut risque, potentiellement oncogènes, que sont HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 et 58; responsables du développement des lésions précancéreuses et du cancer invasif du col de l'utérus mais aussi, dans une certaine proportion les carcinomes de la vulve, du pénis, du canal anal et de l'oropharynx. De l'autre côté se trouvent les HPV dits à bas risque, représentés par les HPV 6, 11, 42, 43 et 44; responsables de condylomes acuminés des organes génitaux externes et de la région anale, ainsi que de la majorité des lésions intra-

épithéliales de bas grade du col utérin (12). La différence majeure entre les deux catégories de virus est la capacité d'intégration dans les chromosomes de la cellule hôte, spécifique seulement pour les HPV à haut risque (13).

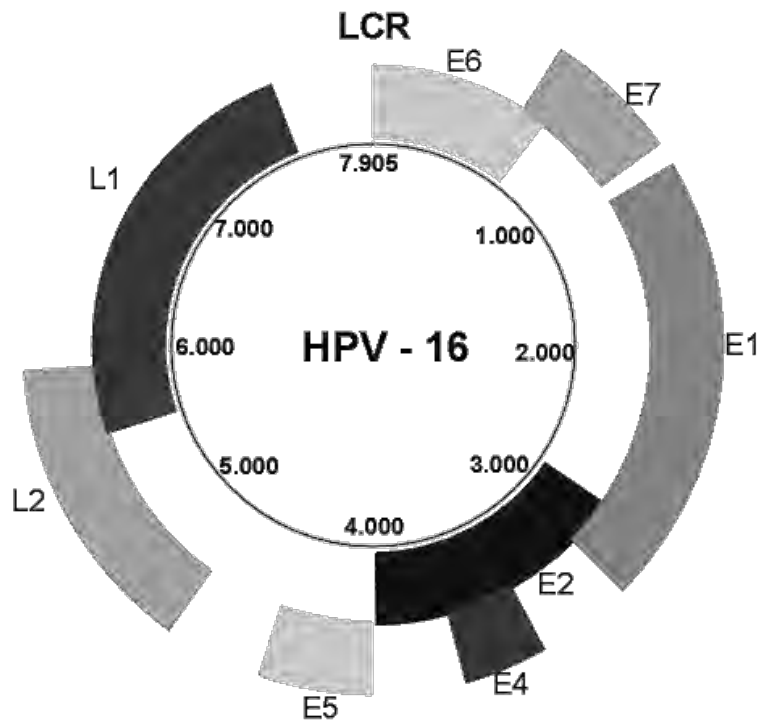


Figure 8 : Génome de HPV

La voie sexuelle représente la voie traditionnelle de transmission (13). Les infections à HPV, exceptionnelles chez les femmes vierges, sont très fréquentes chez les jeunes femmes en période d'activité sexuelle (14, 15). L'exposition aux HPV se produit le plus souvent peu après le début de l'activité sexuelle. Il a été établi qu'un seul partenaire suffisait à transmettre l'infection et on souligne donc le rôle du partenaire masculin comme facteur influençant le risque, notamment si il a eu plus d'une partenaire (16). Cette infection sexuellement transmissible concerne donc majoritairement les femmes jeunes âgées de 20 à 30 ans. La prévalence réelle de l'infection par ce virus est inconnue. On estimait au départ que sept femmes sur dix rencontreraient HPV au moins une fois au cours de leur vie sexuelle. Les études actuelles sur PCR montrent que chez la femme jeune, le taux d'infection à HPV se situe entre 19 et 49 %. Ainsi, la prévalence de l'infection est fonction de l'âge : le pic de prévalence se situe entre 20 et 25 ans; cette prévalence diminue ensuite très sensiblement. Il

est par ailleurs démontré que la présence du virus HPV chez les jeunes femmes est fortement corrélée au nombre de partenaires sexuels et il est vraisemblable que plus de 50 % des femmes en activité sexuelle sont ou ont été exposées au virus. Les études de Collins (14) ont montré que la durée moyenne entre le premier rapport et la première détection du virus est de trois mois. Il décrit également que douze mois après le premier partenaire sexuel, le taux d'infection à un papillomavirus oncogène est proche de 30%. A trois ans, ce taux passe à 46%. Parce que la transmission se fait par contact et non par le sperme ou le sang, le préservatif peut protéger l'homme mais pas la femme d'une éventuelle auto transmission.

La diminution du taux de prévalence avec l'âge reflète l'acquisition d'une immunité aux différents types d'HPV. Cette baisse de prévalence suggère qu'une grande proportion des infections à HPV est transitoire. Toutefois, si l'acquisition d'une immunité naturelle spécifique est responsable de la disparition du virus avec l'âge, il n'est pas encore prouvé que cela corresponde à une élimination de celui-ci. La non-détection par les techniques habituelles d'HPV peut également s'expliquer par une quantité de virus résiduel trop faible.

En moyenne, l'infection semble durer 8 mois. Ce temps est variable en fonction du type d'HPV (17). Dans la population « infectée », le taux de disparition de détection du génome viral est estimé à 70 % à 12 mois et 90 % à 2 ans. Au final, dans 3 à 10% des cas, l'infection persistera, pouvant évoluer vers des lésions précancéreuses ou cancéreuses. Ainsi, la détection de l'ADN du papillomavirus chez une femme après 30 ans reflète souvent la persistance de l'infection, qui peut être corrélée à une forme clinique (17).

## **2 Infection à HPV et néoplasies cervicales**

Dans le monde, deux tiers des cancers du col sont dus aux HPV 16 et 18. En Europe, près de 70 % des cancers du col sont associés à ces mêmes génotypes d'HPV.

Le lien entre HPV et le cancer du col de l'utérus a été prouvé par de nombreuses études qui ont montré que les femmes infectées par les HPV à haut risque ont une probabilité élevée de progression vers une CIN par rapport à celles infectées par les HPV à bas risque. Il a été retrouvé une incidence marquée de cancers du col chez les femmes atteintes par rapport

à celles non infectées (12,18). Les études épidémiologiques établissent le rôle des papillomavirus comme facteur causal indépendant des néoplasies cervicales intra épithéliales (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) et du cancer du col. De la même façon, il a été établi qu'une infection avec HPV 16 ou 18 associée à une charge virale élevée est significativement corrélée à la présence de lésions plutôt qu'à une forme latente (19).

### 3 Cofacteurs

L'infection à HPV est nécessaire mais non suffisante à l'apparition de lésions cervicales. La présence d'autres facteurs joue un rôle dans la persistance ou l'évolution de celle-ci.

- *Les relations sexuelles précoces*, rendent compte de l'acquisition précoce d'HPV. De plus, il a été suggéré l'existence d'une plus grande vulnérabilité de la zone de transformation du col à un âge précoce. Cette vulnérabilité tient probablement à l'immaturité de la zone de transformation du col et à la métaplasie malpighienne active chez la femme jeune, rendant cette zone sensible à l'exposition à un agent sexuellement transmissible. Les femmes ayant eu leur premier rapport avant l'âge de 16 ans présentent ainsi un risque de dysplasie cervicale deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport a eu lieu après l'âge de 20 ans (15).
- *Le nombre de partenaires sexuels*, traduisent l'exposition répétée aux HPV et un comportement sexuel potentiellement à risque. Ainsi, l'exposition à un seul partenaire sexuel est associée à la détection de l'ADN viral par PCR dans 21 % des cas. L'exposition à 10 partenaires ou plus est significativement corrélée à une augmentation de la détection d'environ 69 %. Le risque de développer un cancer du col est trois fois plus important chez les femmes ayant eu dix partenaires différents, par rapport à celles ayant eu un seul partenaire (20).
- *Le tabagisme* (> 15 cigarettes par jour) mais également le tabagisme passif. Le risque dépend de la dose et de la durée d'exposition. L'infection à HPV dure plus longtemps et guérit moins souvent chez les fumeuses (18).



- *L'immunodépression* liée au virus de l'immunodéficience humaine ou aux traitements immunosuppresseurs. La perturbation des défenses immunitaires locales et générales est considérée comme l'un des cofacteurs endogènes majeurs impliqués dans la carcinogenèse cervicale (21).
- *La contraception orale*, le risque augmente avec la durée d'utilisation (>5ans) mais semble diminuer après l'arrêt du traitement (18).
- Les femmes exposées in utero au *diéthylstilbestrol*, avec un risque augmenté d'adénocarcinome à cellules claires du col de l'utérus.
- *Le bas niveau socio-économique*
- *La multiparité* : le risque de cancer du col augmenterait linéairement avec le nombre de grossesses d'après une analyse réalisée par le Centre international de recherche sur le cancer. Ceci serait lié à des modifications hormonales, immunologiques et des traumatismes lors de l'accouchement (18).
- L'existence *d'autres infections sexuellement transmissibles*, notamment à Chlamydiae Trachomatis ou à l'Herpes simplex Virus de type 2 (HSV2) (18).
- Récemment, des *facteurs nutritionnels* ont également été évoqués. Le seul élément qui semble probablement impliqué est une concentration plasmatique élevée en homocystéine, marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates, et ce en l'absence de tout déficit enzymatique (18).

En revanche, un régime riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le cancer du col utérin (22). D'autre part, il a été noté dans les pays musulmans que l'incidence du cancer du col utérin est remarquablement faible et celle des cancers pénien quasi absente. Ceci serait attribué en partie à la circoncision.

#### 4 Indicateurs pronostiques de l'infection à HPV à risque

Une partie seulement des femmes exposées aux HPV, en particulier dans la période de vulnérabilité du col (15-25 ans), ont un risque de développer un cancer du col plus tard en l'absence de dépistage (1 à 5%). Il apparaît clairement que toutes les femmes ne sont pas biologiquement et immunologiquement égales face à cette infection. Plusieurs facteurs sont considérés comme des indicateurs pronostiques pour le développement synchrone ou métachrone de néoplasies cervicales.

##### - Age

Plus l'HPV est détecté à un âge avancé, plus le pronostic est mauvais. En effet, la fréquence de détection de l'ADN des HPV est fortement liée à l'âge (20, 23). Le pic de détection est observé entre 20 et 24 ans, mais après 35 ans on retrouve le virus chez moins de 10 % des femmes. Pour les HPV à risque, la détection est marquée par les mêmes fluctuations: moins de 10 % avant 25 ans, moins de 5 % après 35 ans et moins de 2 % après 55 ans (24). Cela confirme que la majorité des infections à HPV, et en particulier celles avec les papillomavirus à risque, sont transitoires avant 35 ans. Les femmes concernées par cette infection après 35 ans sont en majorité celles qui ont une infection persistante par des HPV à haut risque et pour lesquelles une lésion cervicale actuelle ou future a une forte probabilité d'être détectée.

##### - Type viral

Il est démontré que les femmes qui ont acquis des papillomavirus à haut risque de cancer (16 ou 18) ont un risque accru de développement de néoplasies cervicales comparées aux contrôles ou à celles qui ont été en contact avec d'autres types viraux (24). Sur une population de 1 662 femmes avec frottis normal suivies pendant 46 mois, il a été montré que celles ayant été identifiées comme porteuses d'HPV à haut risque avaient un risque de développer une CIN 3 multiplié par 115 (24). Par ailleurs, certains variants d'HPV 16 ou 18 semblent conférer un risque accru par rapport à d'autres. Une analyse a mis en évidence que le papillomavirus 16 était impliqué dans 26,3% des lésions de bas grade et 45% des lésions de haut grade. Par contre, de façon inattendue, le risque relatif à 10 ans de développer un cancer

du col est de 2 pour HPV 16 détecté dans les lésions de bas grade, et de 1,21 pour HPV 16 dans les lésions de haut grade. Plus récemment, il a été montré que le risque à 10 ans de développer une CIN 3 ou un cancer est de 17,2 % en cas d'infection persistante à HPV 16 et de 13,6% pour HPV 18 (19).

En France, l'exposition à HPV 16 est prédominante comparée aux autres types d'HPV à risque (19). Les études de prévalence montrent que l'infection avec un HPV à haut risque est plus fréquente, plus durable et plus souvent corrélée aux comportements sexuels que celle des HPV à bas risque (24). Le fait que l'infection par un virus à haut risque soit plus souvent corrélée au nombre de partenaires sexuels amène à penser que la transmissibilité sexuelle d'HPV 16 est plus fréquente que pour les virus à bas risque dont la transmissibilité par contact non sexuel est connue.

#### - Persistance virale

Il a été démontré récemment que l'association entre la persistance de l'infection à HPV et le risque de développer une CIN est fortement corrélée à l'âge (> 35 ans) et au type viral. La persistance dans le temps d'un même type d'HPV à risque chez une patiente représente le risque le plus élevé (17). Cependant il n'y a pas de consensus sur la définition exacte de la persistance et à partir de quel moment précis on peut affirmer celle-ci. Il a été décrit que le risque relatif de développer une lésion de haut grade chez les femmes ayant un frottis normal et une positivité pour HPV 16 ou 18 est de onze, comparé aux femmes à frottis normal et non infecté. Une autre étude a observé un risque relatif de 37,2 pour la survenue d'une CIN chez les femmes présentant une infection persistante par un papillomavirus à risque par rapport à celles indemne à deux visites successives. Dans une étude prospective, il a été démontré que chaque cas de cancer invasif du col avait été précédé d'une infection persistante par un HPV à risque. Il a également été mis en évidence que la persistance virale est prédominante pour HPV 16 comparée aux autres types viraux à risque (25). Le nombre élevé de CIN chez les femmes séropositives pour le VIH semble s'expliquer par un taux de persistance élevé de l'infection à HPV à risque dans cette population comparée aux femmes négatives pour le VIH du fait d'une immunité moindre.

## - Charge virale

Une charge virale élevée est un indicateur de CIN sous-jacente. Il a été montré par Cuzick et al que la détection d'une charge HPV 16 élevée dans des frottis de dysplasie légère a une valeur prédictive de 100 % de détecter une lésion de haut grade sous-jacente (26). Plus récemment Castle (19) a montré sur une cohorte de 20 810 femmes suivies pendant dix ans qu'une charge virale élevée augmentait le risque relatif de 2,7 de développer une lésion de CIN 3 ou un cancer.

## **C Dépistage des Lésions histologiques cervicales**

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus décrite par les pathologistes du début du siècle dernier (figure 9) comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses : les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN. Ces lésions font suite, comme nous l'avons vu ci-dessus, à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène. Certaines de ces lésions sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif.

Cette suite d'évènements a pu être mise en évidence par la constatation lors de l'examen histologique des cancers infiltrants du col utérin, de la présence de lésions tumorales non infiltrantes, sans rupture de la lame basale, à proximité des lésions cancéreuses invasives.

Cette « histoire naturelle » de la genèse des lésions cervicales a permis d'organiser un dépistage des lésions précoces dans le but de prévenir ce cancer.

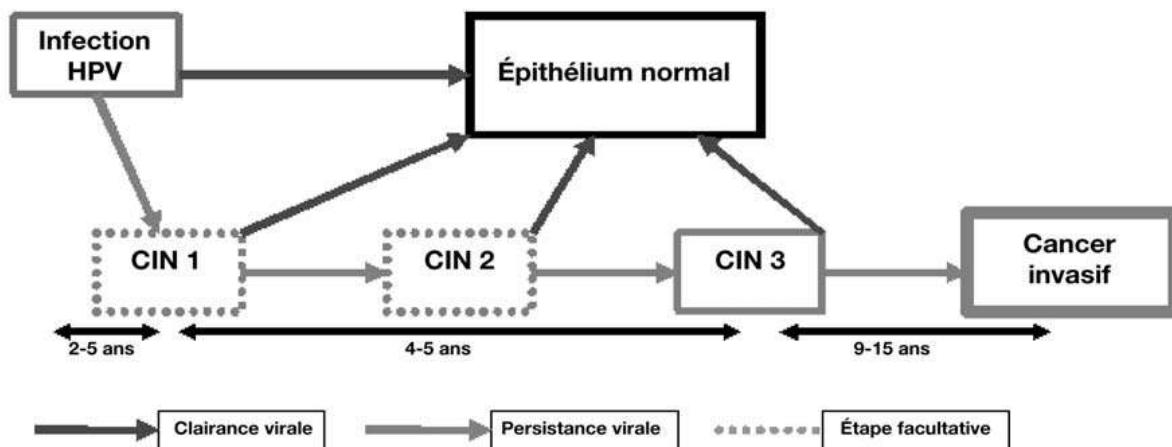


Figure 9 : Histoire naturelle histologique du cancer du col de l'utérus (27)

## 1 Etat des lieux du dépistage en France

Le cancer du col de l'utérus est un bon candidat au dépistage d'après les dix critères nécessaires à la mise en place d'un programme de dépistage définis par Wilson et Jungner en 1968 (28). Il constitue notamment une menace évitable pour la santé publique, l'histoire de la maladie est bien connue et passe par plusieurs phases précancéreuses dépistables. Enfin, il existe des tests de dépistage acceptables par la population et des tests de diagnostic ainsi que différentes stratégies de traitement disponibles.

Le dépistage peut donc se faire de différentes manières. La plus courante par le frottis conventionnel est efficace et a permis une réduction importante de l'incidence et de la mortalité de ce cancer par la détection des lésions précancéreuses (11). En effet, il a été démontré qu'un frottis cervico-vaginal annuel permettait une diminution de 93,5 % des cancers du col. De même, la réalisation d'un frottis triennal permet une diminution de 90,8 % des cancers du col en France, et ce, avec une participation de 60 % de la population au dépistage. Dans le cas particulier des pays scandinaves (Norvège, Suède, Danemark,...) où le dépistage a été systématisé, le cancer du col de l'utérus est en voie de disparition. Néanmoins, en 2000, 10% de la population française n'a jamais eu de frottis et 38% n'en a pas eu dans les deux dernières années (29).

En France, le dépistage est spontané et individuel. Il est recommandé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un FCV tous les trois ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle. Ces recommandations s'appuient sur la conférence de consensus de Lille de 1990 (5) et sur des publications successives de l'ANAES (30). Dans certaines situations épidémiologiques particulières à risque majoré de cancer du col de l'utérus (précocité des rapports sexuels essentiellement), il est possible de commencer ce dépistage à partir de 20 ans.

Dans notre pays, le dépistage individuel du cancer du col de l'utérus est une pratique bien développée. En 2005, près de 4,7 millions de frottis cervico-vaginaux ont été réalisés. Ceci représente en théorie une couverture d'environ 90% de la population féminine sur 3 ans. En réalité, la couverture entre 2003-2005 est de 58,7% de la population féminine. Des études antérieures sur des échantillons d'assurés sociaux montraient une couverture globale de 51,5% pour la période 1995-1997 et de 53,6% pour la période 1998-2000 chez des femmes de 20 à 69 ans. Sur ces deux périodes la chute de couverture débutait dès 50 ans et diminuait en dessous de 50 % (29). Sur cette même période, plus de 40 % des femmes n'avaient pas eu de remboursement de frottis en 3 ans et 34% n'avaient pas eu de remboursement de frottis en 6 ans. Si le taux de couverture est un indicateur pertinent, le rythme de frottis par femme l'est également. Parmi les femmes ayant réalisé au moins deux frottis en 6 ans (1995-2000), 52,7% d'entre elles les ont réalisés avec un intervalle inférieur ou égal à 2 ans et 7,2 % avec un intervalle inférieur ou égal à 1 an, soit à un rythme supérieur aux recommandations françaises actuelles (tous les 3 ans).

Une étude récente en population générale, le Baromètre cancer de 2005 (31), a permis de calculer la couverture déclarée par les femmes sur trois ans. Dans cette étude, parmi les femmes de 20 à 65 ans interrogées 79,7 % ont déclaré avoir eu un frottis cervico-utérin aux cours des trois dernières années. La proportion de femmes de cette tranche d'âge déclarant ne jamais avoir eu un frottis était de 5,8%. Le recours déclaré au FCV au cours des trois dernières années variait avec l'âge : il dépassait 80,0 % entre 30 et 54 ans et était inférieur à 74 % dans les autres tranches d'âge. Des disparités dans la pratique du dépistage ont été relevées en fonction des catégories socio-professionnelles : les femmes de niveau socio professionnel favorisé effectuent plus souvent le dépistage par rapport aux autres. D'autre part, les femmes sans couverture sociale complémentaire déclaraient moins fréquemment

avoir effectué de FCV dans les 3 ans. Il est à souligner que seuls 10% des frottis sont réalisés par les médecins généralistes, qui sont les médecins les plus au contact des femmes à risque. De plus, parmi les 30% de femmes n'ayant pas de dépistage correct, on retrouve majoritairement celles qui sont à risque. En effet, le frottis est encore à l'initiative des femmes et il est clairement établi aujourd'hui que 65% environ des cancers invasifs du col de l'utérus surviennent chez celles qui ont échappé au dépistage ou qui l'ont négligé, parce qu'elles n'avaient pas saisi l'enjeu de cet acte médical simple. Le problème actuel est donc l'absence de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.

Depuis 1990, cinq départements ont organisé un dépistage de ce cancer, quatre sont toujours en activité : Bas-Rhin, Haut-Rhin, Isère et Martinique. Chaque structure de gestion de ce dépistage a mis en place une organisation spécifique. Une évaluation épidémiologique de ces quatre programmes « pilotes » de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a été réalisée par l'InVS (32). Les différences d'organisation des programmes ont rendu difficiles les comparaisons de leurs résultats. Malgré une participation au dépistage organisé assez faible, le pourcentage de femmes ayant eu au moins un frottis sur une période de trois ans était plus élevé que le pourcentage national dans les départements métropolitains. L'évaluation a également montré que la couverture se maintenait à des niveaux élevés après 50 ans, à la différence de ce qui se passe en dépistage individuel.

## **2 Le frottis conventionnel, dit de Papanicolaou**

C'est le test de dépistage de référence des lésions cancéreuses et précancéreuses du col utérin. Il repose sur un examen cytologique : le frottis cervico-vaginal (FCV).

La procédure décrite en 1943 par Papanicolaou consiste à prélever des cellules au niveau du col de l'utérus (33). Le matériel prélevé est ensuite étalé et fixé sur une lame. La qualité du prélèvement est primordiale afin de permettre la détection de cellules anormales éventuelles. Il doit comporter suffisamment de cellules, la fixation doit être optimale, en l'absence de saignement ou d'inflammation.

Les conditions optimales de réalisation requises sont donc (30) :

- À distance des rapports sexuels (48h de délai)
- En dehors des périodes menstruelles
- En dehors de toute thérapeutique locale ou d'infection
- Après oestrogénothérapie si besoin chez la femme ménopausée
- Éviter tout toucher vaginal préalable
- Éviter tout lubrifiant lors de la pose du spéculum

La réalisation du prélèvement se fait en plusieurs étapes :

- Renseigner le cytologiste : âge, période du cycle, motif de réalisation, antécédents gynécologiques éventuels, traitements, contraception éventuelle
- Nettoyer le col d'éventuelles sécrétions après exposition de celui-ci
- Prélèvement de l'exocol à l'aide de la spatule d'Ayre notamment au niveau de la zone de jonction
- Prélever l'endocol à l'aide d'un écouvillon ou d'une cytobrush
- Etalement et fixation

Ce prélèvement est ensuite interprété dans un laboratoire d'anatomo-cyto-pathologie, qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle. L'interprétation du FCV par les anatomo-cyto-pathologistes se base actuellement sur le système de Bethesda 2001 (34). Selon ce système, un compte rendu de frottis doit comporter trois parties :

- La première partie témoigne du caractère interprétable du frottis et la qualité du prélèvement : richesse cellulaire, lisibilité, présence de cellules de la zone de jonction
- La seconde partie rapporte les résultats :
  - Frottis normal
  - Frottis avec anomalies bénignes : frottis inflammatoire, métaplasie, dystrophie



➤ Frottis avec éventuelles anomalies plus sévères :

1. anomalies des cellules malpighiennes (par ordre de gravité croissante)

- ASCUS : Atypical Squamous Cells of Undertermined Significance = atypies épithéliales malpighiennes de signification incertaine.
- ASC-H : Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL = atypies épithéliales malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
- LSIL : Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion = lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade
- HSIL : High Grade Squamous Intraepithelial Lesion = lésion malpighienne intraepitheliale de haut grade
- Carcinome épidermoïde

2. Anomalies des cellules glandulaires (par ordre de gravité croissante) :

- AGC : Atypical Glandular Cells = atypies des cellules glandulaires
- AIS : adénocarcinome in situ du col, précurseur du cancer glandulaire invasif du col
- adénocarcinome invasif

- La troisième partie peut apporter des recommandations et des précisions

Tableau 1 : Les différentes classifications des lésions épidermoïdes du col utérin et leurs correspondances.

OMS	Richart	Bethesda
Dysplasie légère	Condylome CIN 1 avec koilocytose*	LSIL
Dysplasie moyenne	CIN 2 avec ou sans koilocytose*	HSIL
Dysplasie sévère	CIN 3 avec ou sans koilocytose*	
Carcinome in situ		
Carcinome épidermoïde invasif	Carcinome épidermoïde invasif	Carcinome épidermoïde invasif

\* la présence d'une koilocytose est pratiquement pathognomonique de l'infection virale HPV

### 3 Le frottis en couche mince ou frottis en phase liquide

Il est effectué à l'aide d'une brosse spéciale permettant d'effectuer simultanément un prélèvement cellulaire au niveau de l'exocol, de la ligne de jonction endo-exocervicale et de l'endocol (canal cervical). Cette brosse est ensuite introduite dans le flacon de recueil. En frottant, par quelques mouvements, la brosse sur la paroi de ce flacon, une grande partie des cellules prélevées au niveau des différentes muqueuses tapissant le col utérin va être libérée dans le liquide de conservation cellulaire contenu le flacon. Après fermeture du flacon contenant le prélèvement mais également la brosse qui a servi à le faire, le tout est adressé au laboratoire d'anatomopathologie.

Les buts de ce nouveau type de frottis sont :

- analyser le frottis cervico-vaginal du point de vu cytologique ;
- dans certains cas particuliers, sur ce prélèvement il est possible de rechercher la présence de virus HPV potentiellement oncogènes
- dans des cas particuliers, on peut également rechercher à détecter la présence dans les cellules de certains types de protéines comme la P16 (protéine normale du cycle cellulaire surexprimée dans les cellules dysplasiques) et de certains marqueurs comme KI-67 (marqueur de la prolifération cellulaire).

La recherche de ces deux indicateurs aide à approfondir l'analyse des cellules étudiées afin de donner le meilleur diagnostic possible puis la meilleure prise en charge future.

Les avantages de cette technique sont un meilleur recueil du prélèvement avec une restitution de toutes les cellules prélevées, une fixation immédiate, la possibilité, comme on l'a vu ci-dessus, d'effectuer secondairement des recherches complémentaires. Les cytologistes décrivent également une augmentation du confort et de la rapidité de lecture. Par contre, le surcoût de cette technique ne permet pas, à l'heure actuelle, son application en routine.

#### **4 La détection des HPV par PCR**

Ce test permet de détecter les infections à papillomavirus, permettant de classer les femmes infectées par HPV comme à haut risque ou à bas risque de développer un cancer du col.

En dépistage, c'est un test plus sensible que le frottis mais très peu spécifique car 90% des infections à HPV guérissent spontanément. Cette prise en charge fait désormais partie des recommandations de l'HAS depuis 2002 pour le triage des FCV ASCUS mais n'est pas pour le moment étendue à un dépistage primaire élargi.

La détection des papillomavirus humains à haut risque oncogène (HPV HR) est en passe de devenir l'un des éléments clés de la stratégie de dépistage et de prévention du cancer du col utérin. En effet, en France, le dépistage se fait par le frottis, or même si sa spécificité est excellente, sa sensibilité est insuffisante puisqu'elle n'est que de 60 à 80%, et peut donc faire craindre 20 à 40% de faux négatifs. La réalisation d'un test HPV à partir d'un certain âge peut, quand à elle, avoir une valeur prédictive positive tout à fait acceptable. En effet, avant 35 ans, la prévalence élevée d'HPV (25 % dont 10 % d'HPV à risque) laisse supposer une valeur prédictive faible du test pour détecter une lésion sous-jacente. Après 55 ans, la faible prévalence de l'infection (4 % HPV, 2 % HPV à risque) indique une valeur prédictive du test à détecter une lésion sous-jacente de l'ordre de 90 %. Enfin, entre 35 et 55 ans avec une

prévalence de l'infection très modérée (10 % HPV, 5 % HPV à risque), la valeur prédictive positive est de l'ordre de 70 %.

Au total, couplé au frottis de dépistage après l'âge de 30 ans, le test HPV peut ainsi permettre de palier aux difficultés et aux écueils du frottis conventionnel tout en augmentant la spécificité du test et ainsi moduler le rythme du dépistage en fonction du risque. La combinaison en dépistage primaire FCV + test HPV HR possède une VPN de 100 % et une sensibilité de près de 95%. Les recommandations internationales vont donc dans ce sens, en faveur d'un dépistage primaire combiné chez la femme de plus de 30 ans (cytologie + test HPV HR). Ceci permettrait d'augmenter l'intervalle entre deux dépistages à 3 ans au moins, en l'absence de détection d' HPV HR et si la cytologie est normale. Si le test HPV est positif mais le frottis normal on proposerait alors un double contrôle entre 9 et 12 mois (35, 36).

## **5 La colposcopie**

La colposcopie est l'examen du col avec une loupe binoculaire. Cette technique a pour objectif d'identifier la zone de transformation et de repérer dans celle-ci l'existence éventuelle d'une lésion. Le degré de sévérité de cette lésion sera apprécié grâce aux signes colposcopiques révélés à l'aide d'acide acétique et de lugol.

On pourra ainsi reconnaître les aspects normaux de la zone de transformation, les modifications non significatives telles que la présence de polype, d'inflammation ou les lésions significatives : lésions à papillomavirus et néoplasies intra épithéliales cervicales. On peut également repérer les modifications hautement significatives évoquant un cancer invasif débutant ou franc.

La sensibilité de la colposcopie est excellente, dans la littérature, quand la zone de jonction est visible, les anomalies sont repérées dans 73 à 100 % des cas. La colposcopie repère les hauts grades avec 71 à 98 % d'identification, sauf quand la jonction n'est pas vue. Il est essentiel de rappeler que la colposcopie n'a de valeur probante que si la zone de jonction est visible. En effet, la concordance biopsie-conisation est de 82 % si la jonction est bien vue, elle n'est plus que de 66 % si elle est mal repérée. Le problème réside dans sa médiocre spécificité, inférieure à 50% avec des faux négatifs : la colposcopie ne reconnaît pas toujours

la sévérité de la lésion mais elle crée également des faux-positifs générateurs d'angoisse et d'un surcroît d'examen ou d'agression.

Il y a de nombreuses causes à une évaluation faussement positive : l'inflammation, la leucoplasie, la métaplasie en particulier immature, les ulcérations et les érosions. Certaines circonstances comme la grossesse, une virose HPV ou une séropositivité HIV peuvent majorer la sévérité d'un tableau colposcopique. À l'inverse, la situation endocervicale de la jonction, fréquente à la ménopause et chez l'adolescente, peut minorer l'aspect lésionnel.

L'autre problème de la colposcopie est l'existence d'une importante variabilité intra-observateur : la reproductibilité d'interprétation d'un même observateur pour un même col à deux examens est variable (37). Il existe également une réelle variabilité inter-observateur (38). La colposcopie n'a donc aucune place dans le dépistage de masse mais reste indispensable dans la prise en charge d'un frottis pathologique.

### ***III CAT devant un FCV pathologique***

Chaque année, en France, 6 millions de frottis sont réalisés. Parmi eux, 5% environ reviendront pathologiques. En moyenne, on détecte 2,5% de frottis ASCUS, soit près de 150 000 frottis, 1,8% de LSIL (110 000 FCV), 1% de HSIL soit 60 000 FCV et 0,06% de carcinome soit 3500 FCV (39).

En cas de frottis mettant en évidence la présence d'anomalies cytologiques, il est nécessaire de réaliser des tests diagnostiques accompagnés souvent d'un examen histologique (frottis cervico-vaginal de contrôle, colposcopie, biopsie, curetage de l'endocol, conisation diagnostique, test HPV). La colposcopie demeure la technique de référence après frottis anormal en particulier après frottis atypiques (ASC-H, AGC, LSIL, HSIL). Les arbres décisionnels en fonction des anomalies cytologiques sont publiés par l'ANAES (40).

## A La prise en charge des frottis ASC-US

Les FCV ASC-US représentent 2,5 % des frottis de dépistage (41). 5 à 17 % des femmes ayant des frottis ASC-US ont une néoplasie intra-épithéliale de haut grade (CIN HG) sous-jacente et 0,1 à 0,2 % un cancer invasif. La prise en charge doit donc être pertinente et surtout éviter toute anxiété et tout inconfort.

Elle comporte trois options bien établies (42):

- *La réalisation d'un FCV de contrôle à 6 et 12 mois.* Cette option est simple et peu coûteuse. Elle présente cependant l'inconvénient d'être moins sensible à reconnaître les lésions de haut grade sous-jacentes (42). En effet, jusqu'à 30 % de CIN de HG peuvent être méconnus par le frottis de contrôle. Cette option ne s'entend qu'après plusieurs frottis de contrôle négatifs avant de passer à un dépistage régulier. Cette approche est facile mais ne permet pas de clarifier la situation : beaucoup de frottis continuent de revenir ASC-US et l'indication de la coloscopie demeure.
- *la colposcopie immédiate.* Elle est performante pour reconnaître les lésions de haut grade sous-jacentes aux frottis ASC-US (sensibilité 90 %). Ses limites, lorsqu'elle est pratiquée de manière systématique, en particulier après frottis ASC-US, tiennent à sa variabilité intra- et inter observateurs (37, 38), et à sa faible reproductibilité avec les résultats histologiques obtenus par l'électroréssection ou la biopsie dirigée. Ceci peut entraîner, en particulier dans les CIN 1 pour lesquels la concordance diagnostique entre pathologistes est inférieure à 40 %, un sur diagnostic, un sur traitement, un surcoût et un stress inutile pour les patientes.
- *L'option test HPV :* la sensibilité du test HPV à identifier les lésions de haut grade sous-jacentes au frottis ASC-US est de 12 % supérieure à la sensibilité du frottis de contrôle. Cette sensibilité est évaluée à 96 %. Elle est identique à la réalisation de deux frottis de contrôle à six mois d'intervalle (42).

Une autre option est le triage avec le test HPV. Celui-ci est aussi sensible que la colposcopie immédiate pour reconnaître les lésions de CIN 3 mais a l'avantage de n'orienter

que 50% des femmes avec un frottis ASC-US en colposcopie, réduisant ainsi les risques de sur diagnostic et sur traitement liés aux biopsies sous colposcopie (43). Par ailleurs, certains auteurs rapportent une sensibilité moindre de la colposcopie et des biopsies dirigées à reconnaître les CIN HG, augmentant alors le risque de méconnaître des lésions significatives (44). Le risque de retrouver un CIN 2-3, chez les patientes ASC et HPV négatif varie de 0,74% à 1,2 % selon les auteurs (44). Ce faible taux, comparé à celui de la cytologie de contrôle, est largement en faveur du test HPV. A l'inverse, pour les patientes chez qui le test HPV est positif avec présence d'un HPV à haut risque, on retrouve un CIN 2-3 à la biopsie dans 17 % à 20,1 % des cas (44) alors que ce risque n'est que de 7 % pour toutes les patientes ASC-US. Ceci justifie la pratique de la colposcopie chez les seules femmes ASC-US/HPV HR+. Cette option du test HPV après frottis ASC-US, entraînant la pratique d'une colposcopie uniquement chez les femmes HPV HR positif, est actuellement considérée comme la méthode à privilégier par rapport aux frottis de contrôle ou à la colposcopie immédiate par les experts américains et européens (45). Les recommandations françaises actuelles vont donc dans ce sens et préconisent un test HPV pour prendre en charge les femmes ayant un frottis ASC-US. Ainsi, seules iront en colposcopie les patientes HPV à haut risque positif. Les patientes ASC-US avec un test HPV négatif peuvent ensuite faire l'objet d'un suivi habituel à un an.

## **B Prise en charge des frottis ASC-H**

La prise en charge des patientes présentant des atypies de type ASC-H obtenues par frottis conventionnel ou frottis liquide, requièrent une colposcopie systématique (40). Chez au moins 50 à 80 % de ces patientes, il est retrouvé des lésions de haut grade sous-jacentes (42).

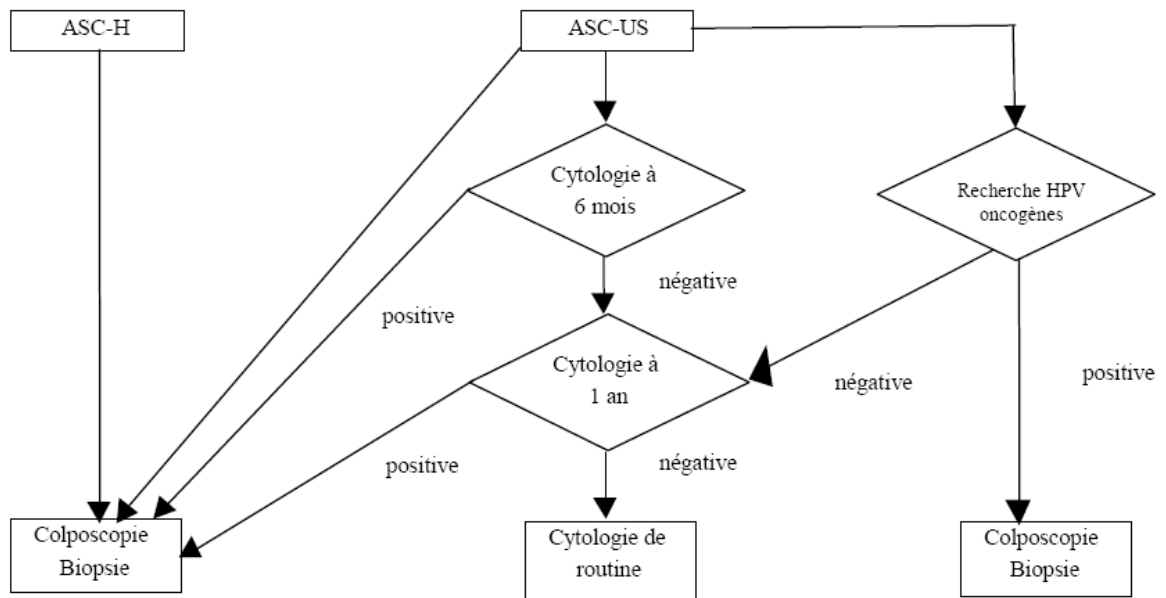


Figure 10 : Arbre décisionnel pour la prise en charge des FCV ASC-US et ASC-H.

### C Prise en charge des frottis LSIL

La prévalence des frottis LSIL est évaluée de 1 à 1,6 % des frottis. Ils masquent dans 15 à 30 % des cas une lésion de haut grade qui sera confirmée histologiquement. Dans plusieurs pays, la prise en charge des patientes présentant des frottis bas grade consiste à assurer un suivi cytologique sans colposcopie initiale d'évaluation. La raison en est que la majorité des femmes avec une lésion de bas grade n'ont pas de lésion sous-jacente et que pour la plupart, elle régresse spontanément (23, 46). Cependant un risque certes faible mais réel d'avoir une lésion invasive sous-jacente existe (47). Plusieurs stratégies sont possibles pour démasquer une lésion de haut grade derrière un frottis de bas grade. Dans ses recommandations de 2002, l'ANAES (maintenant Haute Autorité de Santé) propose une alternative entre une colposcopie immédiate ou seulement en cas de frottis anormal ultérieur, réalisé tous les six mois, en revenant au dépistage classique après trois frottis normaux successifs (Figure 10) (40). Le National Cancer Institute (48) conseillait également en 1992 un suivi des bas grades par cytologie, la colposcopie n'étant envisagée qu'en cas de persistance d'une anomalie cytologique. Le choix entre suivi cytologique ou colposcopie immédiate sera influencé par l'âge de la patiente (avant 25 ans, la moindre prévalence des



CIN de haut grade et la fréquente clairance spontanée des lésions de bas grade pourra faire préférer un suivi cytologique). La disponibilité d'un examen colposcopique influera également sur le choix.

Le développement des techniques permettant de rechercher en routine les HPV oncogènes permet de sélectionner lors du suivi ultérieur les patientes à risque augmenté de développer un haut grade. Sachant que l'HPV le plus à risque est l'HPV 16, l'apparition en routine de techniques de génotypage permettrait d'isoler dès le premier frottis de bas grade les patientes HPV 16+ pour lesquelles un traitement anticipé pourrait être choisi, limitant la probabilité d'être perdues de vue.

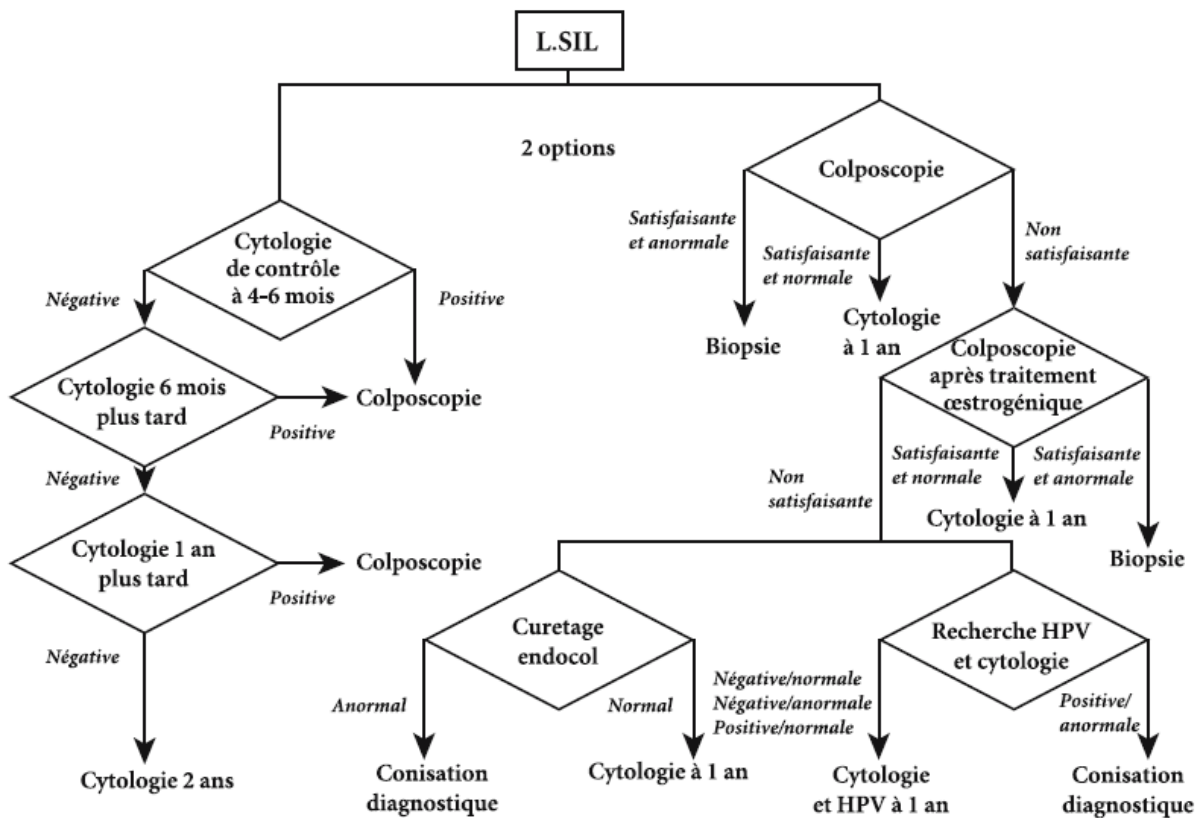


Figure 11 : Arbre décisionnel pour la prise en charge des FCV LSIL (49)

## D Prise en charge des frottis HSIL

Une patiente présentant un frottis HSIL est porteuse d'une lésion de CIN 2-3 sous-jacente confirmée par la biopsie dirigée dans près de 92 % des cas, de CIN 1 dans 4 % des cas. Le risque d'avoir un cancer invasif chez ces patientes n'est pas négligeable (1-2 %) (50). En cas de HSIL, il est donc indispensable de réaliser une colposcopie d'emblée afin de repérer les lésions et orienter les prélèvements. Ceux-ci doivent être de bonne qualité. Si l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, ne peut être observée, la colposcopie n'est pas satisfaisante et l'exérèse à visée diagnostique a alors sa place. Par ailleurs, les patientes présentant des frottis HSIL et une biopsie CIN 1 ont une chance d'avoir une lésion de haut grade méconnue que seule la colposcopie peut reconnaître. En cas de biopsie revenant CIN 1 pour un frottis de haut grade, il faut relire la cytologie afin d'expliquer la discordance et révérifier éventuellement la colposcopie pour ne pas négliger une CIN 2-3. Si les examens sont anormaux, il faut traiter les lésions résiduelles selon leur sévérité et leur situation. Le test HPV n'est pas recommandé en option, du fait de son faible impact en triage (plus de 90 % des HSIL sont HPV +) (51).

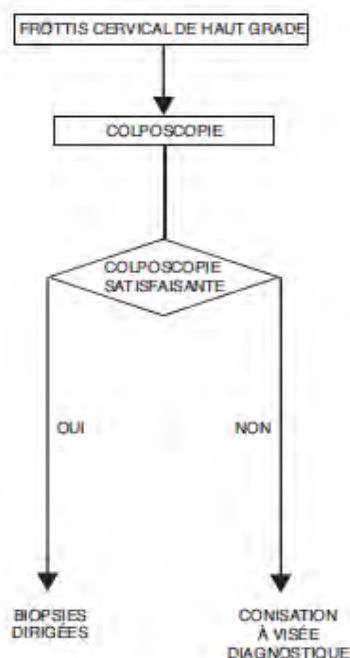


Figure 12 : Arbre décisionnel concernant les FCV HSIL

## E Corrélation FCV-histologie à la colposcopie

Les données ci-après indiquent le résultat de l'histologie effectuée sur des biopsies dirigées du col utérin, en fonction du résultat du frottis, pour l'année 2005.

Tableau 2 : corrélation cytologie au FCV- histologie de la biopsie dirigée sous colposcopie

	dystrophie	CIN 1	CIN 2-3
ASC-US	33%	55%	12%
LSIL	15%	70%	15%
ASC-H	30%	30%	40%
HSIL	4%	4%	92% (dont 1% de carcinome micro invasif)

## IV Prévention

Le cancer du col utérin est une maladie grave qui affecte généralement les femmes à un âge jeune, la quarantaine, à un moment où leurs responsabilités familiales, sociales et professionnelles sont importantes. Ce cancer est l'un des rares cancers « évitables ».

En effet, la détection précoce de lésions précancéreuses est possible et leur prise en charge permet d'éviter le cancer. Le cancer du col est la conséquence d'une infection virale chronique. Cette infection est trois fois sur quatre transitoire, grâce à la mise en place d'une réaction immunitaire permettant la clairance virale.

Ces éléments ont permis de développer la recherche pour prévenir l'infection par la vaccination. Les deux vaccins nés de cette recherche sont des vaccins recombinants issus du génie génétique, formés de pseudo-particules virales (VLP). Ces éléments sont fabriqués par auto-assemblage de la protéine majeure « L1 » de l'enveloppe du virus. Cette pseudo-particule est sans ADN, non infectante, bien tolérée et très immunogène. Ainsi, les pseudo-particules virales provoquent une réaction immunitaire 17 et 14 fois plus élevée que celle de l'infection naturelle pour les types 16 et 18 respectivement (52).

Depuis peu, la prévention primaire du cancer du col de l'utérus est donc rendue possible par le développement de vaccins prophylactiques offrant une protection contre les infections avec les HPV à très haut risque de cancer.

Actuellement deux vaccins sont disponibles en France : le vaccin bivalent Cervarix® (GSK) qui cible les types HPV 16 et 18 et le vaccin quadrivalent Gardasil® (Merck) qui protège contre les types 16, 18, 6 et 11. Ces deux vaccins ciblent les deux virus HPV responsable d'environ 75% des cancers (53), Gardasil® présente en plus une protection contre les HPV 6 et 11 responsables des condylomes acuminés. Les résultats initiaux des essais cliniques randomisés indiquent qu'après cinq années de suivi, ces vaccins sont capables de prévenir près de 100 % des infections persistantes avec les virus 16 et 18 (52, 54).

De plus, il est possible que ces vaccins offrent une protection croisée contre certains autres types viraux qui sont phylogénétiquement apparentés aux types cibles, soit HPV 31 qui appartient à la même espèce que le HPV 16 et le type 45 qui appartient à la même espèce que le HPV 18 (52). Si l'on fait l'hypothèse que la vaccination HPV devient une approche privilégiée pour la prévention primaire du cancer du col utérin, il devient impératif de considérer ses conséquences à court et à long terme et d'adapter les pratiques de dépistage actuelles en fonction de cette nouvelle percée scientifique. Même si le développement de ces vaccins paraît prometteur, le dépistage du cancer du col sera tout de même nécessaire après une vaccination de masse. D'abord, parce que les deux vaccins prophylactiques HPV ne protègent pas contre l'ensemble des types viraux qui causent le cancer, et ce, malgré une protection croisée possible à l'égard des types 31 et 45. En conséquence, les autres HPV à haut risques de cancer (33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, ...) continueront « de frapper » malgré leur prévalence beaucoup plus faible (18).

De plus, l'efficacité vaccinale nécessite encore d'être mesurée à grande échelle. Nous n'avons pas non plus de recul sur la durée de la protection vaccinale. Les études ont montré une efficacité de près de 100 % après cinq années de suivi, mais l'immunité pourrait diminuer au-delà de ce délai. Certains mentionnent également la possibilité de voir un changement graduel dans la distribution des types d'HPV suivant l'élimination des types 16 et 18, quoique ce phénomène reste à prouver. Enfin, ce vaccin est prophylactique, il prévient les infections avant toute exposition (et non les infections chez les femmes déjà exposées au HPV). Ces

vaccins ciblent donc les adolescentes et les jeunes femmes qui n'ont pas initié les relations sexuelles, mais toutes ne se feront pas vacciner. Dans ce contexte, les femmes plus âgées vont continuer de bénéficier du dépistage dans l'attente d'un vaccin thérapeutique.

En France le Conseil supérieur d'hygiène publique recommande actuellement le vaccin quadrivalent « dans la perspective de la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ainsi que de la prévention des condylomes vulvaires, la vaccination des jeunes filles de 14 ans, afin de protéger les jeunes filles avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ». Cet âge plus tardif que celui retenu par les Etats-Unis et d'autres pays (Suisse, Grande-Bretagne, Italie) est justifié par l'âge des premiers rapports sexuels en France soit 3% avant 15 ans et 9% avant 16 ans et par l'incertitude sur la durée de protection (55).

Les recommandations de vaccination sont également très différentes selon les pays pour les femmes âgées de plus de 14 ans. Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France recommande « que le vaccin soit également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, proposition qui pourrait être faite à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif ». Il existe des divergences sur ce rattrapage par la vaccination chez les femmes plus âgées. En effet, la Société américaine du cancer estime que seule la vaccination avant l'âge des premières relations sexuelles, donc à 11-12 ans, procure une certitude d'efficacité. L'efficacité et le bénéfice potentiel au-delà de 19 ans étant beaucoup moins évidents, cette Société est actuellement réservée sur l'intérêt d'une vaccination généralisée au-delà de cet âge (56).

Il persiste la question de la vaccination des garçons qui pourrait permettre l'interruption de la transmission. Les études en cours ne permettent pas pour le moment de démontrer un bénéfice évident et elle n'est donc pas pour le moment recommandée.

## **V La conisation**

Le but du dépistage et de la prise en charge des CIN est d'éviter la survenue d'un cancer du col, tout en préservant la fertilité de patientes qui sont de plus en plus souvent nullipares au moment du diagnostic. Le type de prise en charge dépend du degré des anomalies histologiques, car le potentiel évolutif est différent selon qu'il s'agit d'une CIN de bas grade ou d'une CIN de haut grade.

La conisation se définit comme l'exérèse d'une partie du col correspondant à un cône ou un cylindre dont la base est exocervicale, passant au large de la lésion, et le sommet endocervical, passant à distance de la jonction pavimento-cylindrique. L'exérèse doit s'adapter à la taille de la lésion évaluée lors de la colposcopie. L'examen colposcopique est réalisé juste avant le geste. La résection cervicale ne doit pas être plus importante que nécessaire afin de préserver les fonctions cervicales et minimiser les complications liées au geste. La conisation permet de diagnostiquer et de traiter les dysplasies (état précancéreux) du col de manière à éviter l'évolution naturelle de la lésion vers le cancer.

### **A Historique**

La première intervention sur le col est attribuée à Ambroise Paré au 16<sup>ème</sup> siècle. En 1652, Tulipus d'Amsterdam décrit la première amputation cervicale et c'est en 1815 que Lisfranc réalise la première conisation. Toutes ces interventions étaient réalisées au bistouri froid. En 1920, Hyams réalise la première conisation au bistouri électrique, suivie en 1976 de la première conisation au laser par Toaf. On observe depuis les années 1990 l'émergence de la technique à l'anse diathermique.

Depuis une trentaine d'année, la prise en charge de lésions précurseurs du cancer du col a considérablement évolué. En effet, le premier traitement était l'hystérectomie radicale, qui a fait place à l'hystérectomie simple, puis à l'amputation de col pour être actuellement remplacée par la conisation (57).

## **B Indication**

Deux circonstances conduisent à réaliser ce geste :

- la découverte lors de biopsies réalisées au décours d'un frottis pathologique d'anomalies de type CIN2 ou CIN 3 afin de confirmer le diagnostic par l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire, éliminer une lésion plus importante et réaliser le traitement.
- devant un frottis anormal, si la zone de jonction est non ou mal visible, rendant impossible la réalisation correcte de biopsies. Une conisation à but diagnostique peut s'imposer afin d'obtenir une étude histologique de toute la zone de jonction.

## **C Les techniques de conisation (57)**

Quelle que soit la technique, le geste est réalisé en position gynécologique, vessie vide, après désinfection de la vulve et du vagin et après réalisation d'une colposcopie.

### **1 La conisation au bistouri froid**

Le col est incisé au bistouri froid. Un cylindre est réalisé par une incision parallèle à l'axe du canal sur la hauteur désirée puis obliquement pour détacher la pièce. La hauteur de résection du cône est à adapter en fonction des lésions et de la zone de jonction. La limite supérieure est réalisée 5 mm au dessus de celle repérée lors de la colposcopie, elle doit être de 10 mm en profondeur au niveau du canal endocervical afin d'emporter les cryptes potentiellement envahies. Le cylindre doit être suffisamment profond afin d'emporter « le museau de la tanche » ou portion intra vaginale du col. Des points sont réalisés sur les branches terminales des artères cervico-vaginales pour faire leur hémostase. L'hémostase peut être complétée au laser si nécessaire. Dans tous les cas, la plastie ne doit pas masquer la nouvelle zone de jonction pavimento-cylindrique.

## **2 La conisation au laser CO2**

L'exérèse est réalisée soit à l'aide d'une pièce à main, soit à l'aide d'un micromanipulateur. Elle est précédé d'une infiltration à l'aide de vasoconstricteurs dans le col afin d'avoir une zone exsangue indispensable à l'utilisation du laser. Le repérage des limites de l'exérèse se fait auparavant, sur l'exocol pour les limites externes, et dans l'endocol pour celles internes. Pour la profondeur, on introduit un écouvillon jusqu'à la limite que l'on veut réséquer. Le geste est réalisé à l'aide de puissances de l'ordre de 20 watts, en continu. Le pourtour externe de la zone est marqué au laser en creusant un petit sillon. Puis à l'aide d'un crochet, on poursuit la résection jusqu'à la profondeur désirée.

## **3 La conisation à l'anse diathermique**

L'anse est choisie en fonction des dimensions et de l'extension endocervicale de la lésion. Pour réaliser le geste, il est préférable de réaliser « un passage à blanc » pour vérifier que l'anse est adaptée à la taille de la lésion sans risque de brûlure au niveau vaginal. Le générateur doit être soigneusement réglé.

- Anse ronde, type anse de Erbé® :

L'exérèse de la lésion se fait par un balayage vertical ou horizontal. La profondeur est adaptée par la pression sur l'anse, elle est maximale au niveau du canal. Si nécessaire, une hémostase complémentaire peut-être réalisée par électrocoagulation.

- Anse triangulaire, type anse de Fischer® :

L'anse est introduite au niveau du canal cervical, à la profondeur désirée. Le point d'entrée est déterminé à l'aide de la colposcopie afin de ne pas altérer la zone pathologique. Le geste débute par une section perpendiculaire afin de rentrer l'anse puis par un geste de rotation régulière autour de l'axe afin de réaliser une résection conoïde.





Figure 13 : Différents types d'électrodes utilisables pour la réalisation de conisation

## **D Complications de la conisation**

### **Infections**

Elles sont à l'heure actuelle exceptionnelles, d'autant plus que le geste est protégé par l'administration d'ovules d'antiseptiques en post opératoire. On retrouve une fréquence de 0,8 à 1,5% dans la littérature (58).

### **Hémorragie**

C'est le principal risque de cette intervention. Elle peut être per ou post opératoire, ne survenant jamais à plus de 15j après l'intervention. Le risque est directement corrélé à la hauteur du cône prélevé. Le risque per opératoire est variable en fonction de la technique utilisée. Il est fonction de la durée d'intervention. Le risque post-opératoire est secondaire à la chute d'escarre, à partir de J12.

## **Sténose**

Elle touche environ 9% des femmes conisées et survient dans les 12 mois suivant l'intervention. Elle peut se manifester par des dysménorrhées, des hématométries ou être découverte lors de bilan d'infertilité. Elle peut poser le problème du suivi ultérieur en masquant la zone de jonction. Il semblerait que le taux de sténose varie en fonction de la taille de la conisation, de l'âge de la patiente et de la technique opératoire utilisée (59).

## **Retentissement obstétrical**

Les conséquences les plus souvent décrites sont la menace d'accouchement prématuré, la rupture prématurée des membranes, une augmentation du taux d'accouchements prématurés et du taux de césarienne. Ces conséquences seraient liées à la perte des facteurs protecteurs cervicaux. Nous discuterons plus en détails de celles-ci dans notre étude (60).

## **Récidive**

Dans la majorité des cas (75%), la récidive survient dans les 2 ans après le geste chirurgical (61). Les femmes traitées pour une lésion de haut grade ont néanmoins un risque de récidive ou de récurrence des lésions qui persiste pendant plus de 10 ans.

## **E Discussion sur l'intérêt du traitement dans les formes précoces**

L'idée que le cancer du col *in situ* précède le cancer infiltrant est devenue un paradigme qui justifie le traitement systématique des lésions cervicales intra épithéliales. Il est actuellement contraire à toute éthique de laisser évoluer ce type de carcinome *in situ* afin de tester une hypothèse inverse.

Cependant, le risque réel de progression du cancer *in situ* vers le cancer invasif n'est pas connu. Des études sur des petites séries de patientes « négligées » ont mis en relief que le cancer *in situ* pouvait régresser spontanément dans 10 à 30% des cas. Ce même type d'étude a montré une progression réelle du CIN vers un cancer dans 12 à 70% des cas (46).

Il est largement admis que la CIN1 peut évoluer vers une CIN3, par contre les études évaluant l'évolutivité mettent en évidence des discordances majeures, principalement due à des modes différents d'évaluation du suivi. On considère, à partir des différentes études disponibles, que 10 à 15 % des CIN 1 non traités se transformeront ensuite en CIN 2-3. A contrario, 60 % de ces CIN 1 vont régresser spontanément et environ 30 % vont persister (46). Le risque de progression d'une CIN 1 vers une CIN 3 ou une lésion plus grave a été évalué à 1 % par an, alors que le risque de progression d'une CIN 2 vers une lésion plus marquée est de 16 % à 2 ans et de 25 % à 5 ans (62). En fait, le pourcentage de régressions est sûrement plus élevé si l'on considère les femmes avec un seul frottis montrant des lésions de bas grade au départ.

Dans leurs travaux princeps, Barron et Richart (63) ont considéré que 50 % des CIN 1 développaient une CIN 3 dans les 5 ans. Ce travail a servi de base pour la conduite à tenir devant les CIN depuis plus de 30 ans. En fait, leur étude se basait sur une population sélectionnée de CIN 1 persistantes depuis environ 2 à 3 ans, ce qui entraîne un biais non négligeable quand on sait que la plupart des CIN 1 régressent spontanément dans les deux premières années qui suivent le diagnostic. Les CIN 1 doivent donc avant tout être considérées comme des lésions strictement bénignes avec un potentiel d'évolution vers une lésion de haut grade ou un cancer *in situ* très limité. Il n'y a donc pas d'indication à la conisation pour le simple risque d'aggravation. Par contre, face à une zone de jonction mal visible, les avis divergent quant à la nécessité d'une conisation diagnostique. Certains suggèrent dans ce cas une surveillance, avec prise en charge en cas de frottis de contrôle pathologique (64).

Tableau 3 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN (46)

	Régression	Persistance	Progression vers CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN 3	32 %	<56 %	-	>12 %

## **VI *Suivi post conisation***

Les femmes ayant été traitées pour une CIN de haut grade sont plus à risque que les autres d'évolution ultérieure vers un cancer invasif du col. Il a été démontré que chez les patientes traitées pour une lésion de haut grade, il persiste un risque de récurrence d'environ 5 à 30 % selon les auteurs, et ce pendant plus de dix ans après la prise en charge.

Des études suédoises récentes ont même mis en évidence un risque de récurrence persistant plus de 25 ans après la conisation (65). De plus, le risque ultérieur de cancer invasif est cinq fois supérieur à celui de la population générale (61). Les conséquences en sont donc la nécessité d'une surveillance plus rapprochée, prolongée et éventuellement étendue aux autres cibles d'HPV en cas de traitement antérieur pour un CIN2 (62).

### **A Méthode actuelle de surveillance et ses faiblesses**

Les recommandations actuelles datent de 2004, où l'ANAES recommandait la pratique d'un examen par FCV et colposcopie 3 à 6 mois après le traitement, puis un nouveau contrôle à 3 reprises (30). Après la normalité de ces examens, un retour au suivi annuel est alors préconisé.

Les résultats de cette méthode de suivi sont satisfaisants mais ils sont loin d'être parfaits (66). En effet, en dépistage primaire, la sensibilité du frottis cervico-vaginal ne

dépasse pas 70%, et ces résultats sont équivalents voire moindres pour le suivi post conisation posant donc la question des faux négatifs de la surveillance (67).

La répétition des FCV permet de palier en partie au problème mais nécessite une compliance parfaite de la patiente au suivi, ce qui est loin d'être le cas à long terme avec des patientes faussement rassurées par des examens normaux. La colposcopie est donc recommandée pour la surveillance mais les résultats de celle-ci ne sont pas meilleurs.

Baldauf (66) a démontré que l'association FCV-colposcopie, même entre des mains expertes, ne faisait pas mieux que l'examen cytologique seul dans le cadre du dépistage des lésions résiduelles et des récurrences après traitement pour CIN de haut grade. Ceci est lié au fait que cet examen est difficile dans le suivi post-conisation en raison des processus de cicatrisation qui donnent des images mimant l'infection à HPV ou les transformations atypiques de grade 2 HPV-induites. L'existence de sténoses cervicales post-conisation rend la visualisation de la zone de jonction difficile, perturbant la réalisation de l'examen. Il faut donc trouver d'autres moyens pour cibler les patientes à risque de récurrence afin de cibler les efforts de surveillance.

## **B Facteurs de risque de récurrence**

Les facteurs de risque de récurrence et/ou de récurrences ont été étudiés dans divers travaux dont les résultats sont variables voire contradictoires.

### **1 Le statut des marges chirurgicales**

En cas d'excision incomplète lors de la conisation, on détecte 30 à 40 % de récurrence, mais des récurrences sont également décrites avec des marges d'excision saine, et ce dans 3 à 35 % des cas avec une moyenne de 5% (68). Une méta-analyse (69) récente concernant 66 articles publiés entre 1975 et 2006 met en évidence que le risque relatif de présenter une lésion de haut grade est de 6,09 (IC 95 % = 3,87–9,60) en cas de marges envahies, soit un risque absolu de 18 % versus 3 % en cas de marges saines. Ce risque est plus important

lorsque ce sont les marges endocervicales qui sont *non in sano* (70). Ce facteur de risque est tout de même relatif car 65 % des patientes ayant une récurrence avaient des marges saines (71).

## **2 Le taux élevé d'HPV et le grade lésionnel**

On retrouve chez les patientes présentant une récurrence un taux élevé d'HPV (72). De même, une charge virale d'HPV élevée avant le traitement semble être un facteur de risque de récurrence (73) tout comme l'infection par un HPV à haut risque oncogène. Le grade de la lésion semble également être un marqueur important de la persistance d'HPV après le traitement.

## **3 Le terrain**

Les résultats divergent quant à l'âge des patientes. Pour certains, c'est un indicateur pré opératoire de récurrence (19, 67, 74), d'autres ne trouvent pas d'association (13). La multiparité est également considérée comme un autre facteur de risque de récurrence (74). Le tabagisme est un autre facteur de risque de récurrence et est significativement associé au développement du cancer invasif du col. Il semble nuire à la clairance d'HPV (75, 76).

## **C Intérêt de la recherche d'HPV dans la surveillance**

Comme on l'a vu avant, l'infection par HPV et sa persistance sont nécessaires à l'apparition de lésions pré-néoplasiques et leur évolution (77). Cependant, certaines lésions de haut grade sont viro-négatives (78). Ceci s'explique par la possibilité de clairance virale même après une lésion initiée. En effet, l'inflammation active une réaction immunitaire locale pouvant permettre l'élimination du virus (79).

Cette possibilité a été mise en évidence chez un grand nombre de patientes après traitement chirurgical de leurs lésions cervicales avec dans 80 à 95 % des cas (68) la disparition du virus. La persistance de l'infection à HPV après traitement est donc un excellent marqueur de risque de récurrence (75).

Le test viral à la recherche d'HPV, parfaitement reproductible et sensible, semble donc être un élément pronostique important. La sensibilité du test viral est excellente et lorsqu'il est associé à la cytologie, cette sensibilité dans le dépistage des lésions résiduelles ou récurrentes devient proche de 100 % (80). De plus, sa forte VPN en fait un bon marqueur de guérison, permettant ainsi d'établir un groupe de patientes à risque de récurrence pour lesquelles le suivi est indispensable.

Les résultats de plusieurs études récentes suggèrent l'utilisation du test HPV combiné avec la cytologie dans le suivi des femmes traitées pour des lésions de haut grade du col utérin (67, 81, 72, 82, 83). Cette attitude permet d'éviter les frottis répétés durant la période de suivi chez les femmes présentant un résultat cytologique normal et un test HPV négatif (84).

Au total, Le test HPV a donc des atouts dans la surveillance des patientes traitées : sa sensibilité est meilleure par rapport à la cytologie pour le dépistage des lésions récurrentes, son association avec la cytologie permet d'obtenir une grande sensibilité dans le suivi, sa forte VPN permet d'espacer la surveillance chez des patientes à faible risque. Enfin, sa réalisation est aisée, objective et reproductible y compris sur un col conisé.

## **D Proposition de protocole de surveillance**

Les données actuelles de la littérature montrent l'intérêt de l'inclusion du test HPV dans les programmes de surveillance. On sait que la prévalence d'HPV diminue de façon progressive après conisation, particulièrement pendant les 12 premiers mois de suivi (85)(75).

Ainsi, plus de 2 femmes sur 3 vont négativer leur portage viral dans un délai de 3 à 6 mois après le traitement. La fréquence du suivi doit donc dépendre des résultats de la cytologie et du test HPV, mais également des facteurs de risque associés.

Le premier contrôle après le traitement peut être proposé à trois ou à six mois. L'association test HPV + cytologie à six mois est l'option la plus sensible pour la détection des récurrences avec un nombre de faux positifs moindre, laissant au système immunitaire plus de temps pour agir et éliminer HPV HR. Cependant, l'espacement du premier contrôle à 6 mois plutôt qu'à 3 mois peut augmenter le nombre des pertes de vue et ainsi contribuer à l'absence de surveillance efficace (86).

La stratégie qui nous semble plus logique actuellement est donc la suivante : réalisation d'un FCV et d'un test HPV, trois à six mois post-traitement(87, 88).

- Si les deux tests sont négatifs, ce qui est le cas pour 70 % des patientes, on effectue un second contrôle à 12 mois et si la négativité persiste, la patiente est considérée comme à bas risque et peut retrouver le même suivi que la population générale, avec cependant la nécessité d'un suivi pendant une durée minimum de 25 ans.
- En cas de positivité d'un des deux examens, un examen colposcopique est recommandé.
  - Si celle-ci est normale, elle conduira à un nouveau contrôle six mois plus tard.
  - En cas d'anomalie, une prise en charge adaptée sera nécessaire.
  - En cas de colposcopie ininterprétable, et que seul le test HPV est positif, on conseille un contrôle à six mois. Si c'est la cytologie qui est pathologique, on peut proposer les options suivantes : reprise de la conisation pour un frottis revenant ASC-H ou HSIL, contrôle à six mois pour frottis ASC-US ou LSIL, d'autant plus si le test HPV est négatif.



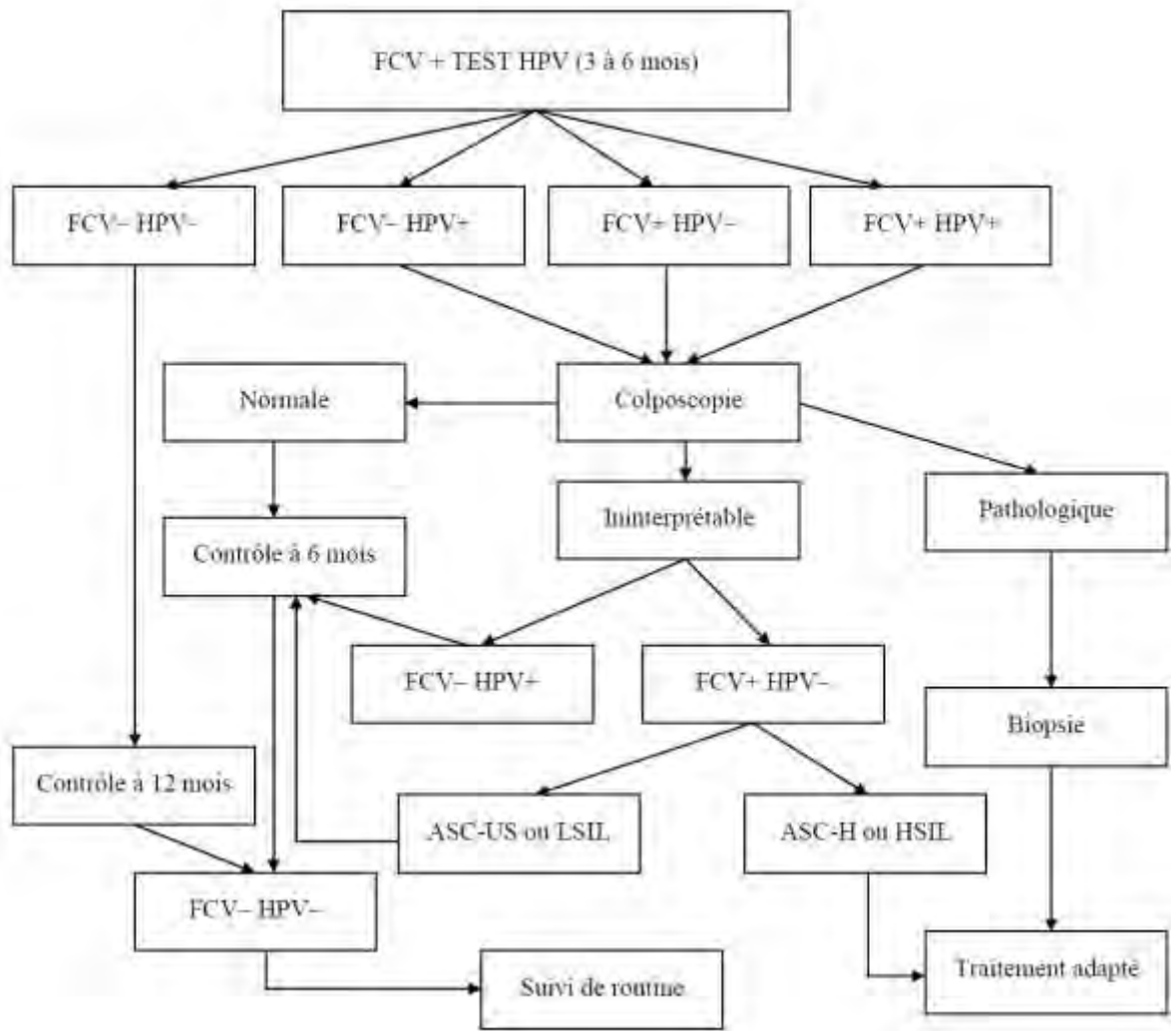


Figure 14 : Proposition d’algorithme de surveillance post conisation

## DEUXIEME PARTIE

### *I Objectifs*

Notre travail, réalisé à partir des données issues de la maternité régionale universitaire de Nancy, a pour but l'observation des conséquences éventuelles de la conisation sur l'issue de la grossesse.

En premier lieu, notre objectif principal était de rechercher un effet de la conisation sur le risque d'accouchement prématuré.

Pour ce faire, nous avons recherché les accouchements ayant eu lieu avant 37 SA. Nous avons également étudié les menaces d'accouchement prématuré et le terme de l'accouchement pour chaque patiente.

En second lieu, nous avons cherché à mettre en relief d'autres impacts de la conisation pouvant avoir des conséquences sur l'issue de la grossesse, mais également lors de l'accouchement. Nous avons donc relevé les ruptures prématurées des membranes, qu'elles soient précoces ou à terme, le mode de mise en travail, la durée de celui-ci, le mode d'accouchement.

Nous avons également examiné les conséquences pédiatriques éventuelles, secondaires à la conisation, en étudiant le poids de naissance des nouveaux-nés, leur apgar, leur pH à la naissance, et les éventuelles hospitalisations de ceux-ci.

Enfin, notre étude s'est intéressée à la réalisation de la conisation, afin de voir s'il existait un impact éventuel du type d'anse utilisée pour la conisation, la hauteur du cône cervical prélevé, la réalisation d'un geste cervical chez une patiente de moins de 25 ans ou encore dans le cas où la femme est nullipare lors de la chirurgie.

## ***II Population et méthode***

Nous avons réalisé une étude unicentrique à la maternité régionale universitaire de Nancy entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 30 septembre 2010. Les critères d'inclusion pour réaliser le groupe de patientes « exposées » au traitement étaient l'existence d'un antécédent de conisation réalisé au sein de notre établissement et l'existence d'un ou plusieurs accouchements dans notre structure après ce geste. Nous avons exclu les grossesses multiples de notre analyse.

Notre travail est une étude analytique rétrospective d'exposition. Nous avons choisi de comparer chaque patiente exposée à la conisation à deux témoins tirés au sort parmi la population de femmes ayant accouché dans notre établissement durant la même période d'étude. Afin de protéger la confidentialité du patient, seules des données codées, sans identification directe du patient ont été utilisées.

Une comparaison des conséquences obstétricales en fonction du type de conisation et de la longueur cervicale réséquée a également été effectuée.

Les données ont été collectées à l'aide d'une fiche de recueil remplie manuellement à l'aide du dossier médical de chaque patiente. Les informations relevées portaient tout d'abord sur des renseignements généraux concernant la patiente tel que l'âge lors de la première grossesse, l'âge lors de la grossesse actuelle, la gestité, la parité, l'issue des grossesses et la consommation de tabac. Nous avons ensuite noté le terme d'accouchement, l'existence durant la grossesse d'une menace d'accouchement prématuré, d'une rupture prématurée des membranes, les résultats du prélèvement vaginal du 9<sup>ème</sup> mois. Les modalités de mise en travail et d'accouchements ainsi que quelques données pédiatriques étaient colligées.

Enfin, une dernière partie concernait la conisation en elle-même : les résultats du FCV, ceux du test HPV, des biopsies et l'anatomopathologie de la pièce d'exérèse. Nous avons reporté la hauteur de la conisation, les complications potentielles ainsi que la mesure du laps de temps entre le geste opératoire et le début de grossesse.

### **III Analyse statistique**

#### **A Etude descriptive**

##### **1 Population et ses caractéristiques**

###### **- Groupe exposé**

Nous avons inclus, pour réaliser le groupe de patientes « exposées » à la conisation, 54 patientes ayant bénéficié d'une résection cervicale dans notre établissement. Ces patientes ont eu un total de 58 accouchements au-delà de 20 SA. Nous avons exclu de notre analyse une patiente du fait de la survenue d'une grossesse triple spontanée suite au geste chirurgical.

###### **- Groupe témoin**

Nous avons choisi de former un groupe témoin comprenant 2 patientes non exposées pour une femme conisée. Ainsi, notre groupe témoin comporte 108 patientes ayant accouché dans notre établissement entre 2002 et 2010.

###### **- Age**

L'âge moyen à l'accouchement de notre population de femmes conisées est de 28,9 ans (+/- 4,2). La moyenne d'âge de notre population témoin est de 29,8 ans (+/- 5,5). Il n'y a pas de différence significative.

- Age lors de la première grossesse

L'âge lors de la première grossesse des patientes cas était de 24,6 ans (+/- 4,4). Dans la population non exposées, l'âge moyen était de 26,4 ans (+/-5,5). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

- Gestité

La gestité moyenne de nos patientes ayant bénéficié d'une conisation était de 2.5 (+/- 1.4) avec une médiane à 2. Pour les témoins, la gestité moyenne était de 2,9 (+/- 1,8) avec une médiane à 2. Il n'y a pas de différence significative pour ce critère entre nos deux populations.

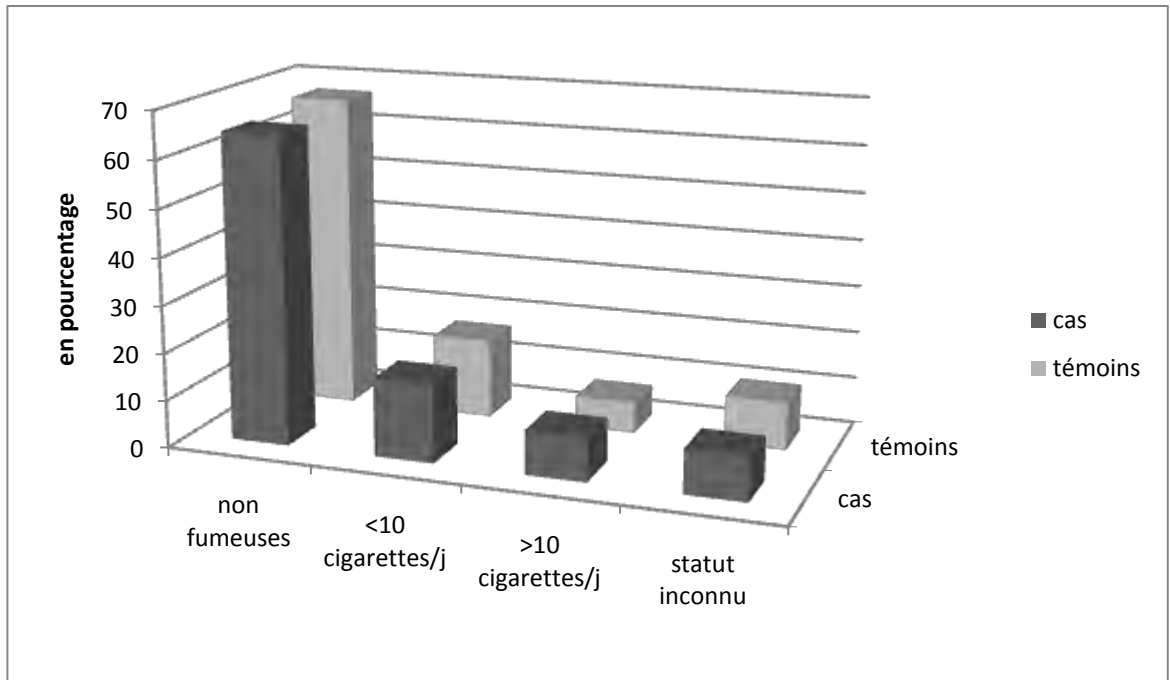
- Parité

Notre groupe de femmes exposées avait une parité moyenne de 1.7 (+/- 0.8) avec une médiane à 2 accouchements par patiente. La parité moyenne de notre groupe témoin se situait à 2,17 (+/- 1,1) avec une médiane à 2. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

- Tabagisme

14 de nos patientes exposées sont fumeuses, neuf fumaient dix cigarettes ou moins par jour, les cinq autres consommaient plus de dix cigarettes par jour. Trente cinq patientes étaient non fumeuses ou avaient stoppé toute intoxication tabagique pendant la grossesse. Enfin, pour cinq patientes exposées, cette information restait indisponible.

Parmi le groupe témoin, vingt-cinq patientes sont fumeuses, dont sept consommant plus de dix cigarettes par jour. Soixante douze patientes sont non fumeuses ou ont stoppé toute intoxication tabagique. Enfin, cette information est manquante pour onze patientes.



Graphique 1 : répartition du tabagisme, en pourcentage

- Antécédents obstétricaux des patientes conisées

Chez les multipares du groupe de patientes cas, on retrouve trente-six accouchements avant la conisation. Parmi ceux ci, deux ont eu lieu prématurément soit 5,5 %. Parmi notre groupe de patientes témoins, le taux d'accouchement prématuré est de 5,3 %, concordant avec celui retrouvé dans la littérature pour les patientes sans antécédents particuliers.

- Issue des grossesses

Nous avons répertorié l'issue de toutes les grossesses de nos patientes, que ce soit avant ou après conisation pour le groupe cas.

Celles-ci sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 4: Répartition de l'issue des grossesses des patientes conisées, avant et après le geste, et des patientes témoins

	Groupe cas						Groupe témoins	
	Avant conisation		Après conisation		total			
	nombre	%	nombre	%	nombre	%	nombre	%
Fausse-couche spontanée	10	15,2	11	15,5	21	15,3	43	13,4
IVG	18	27,3	2	2,8	20	14,6	38	12
Grossesse extra utérine	0	0	0	0	0	0	2	0,5
Fausse-couche tardive	0	0	2	2,8	2	1,5	2	0,5
Accouchement prématuré	2	3,0	13	18,3	15	10,9	17	5,3
Accouchement à terme	34	54,5	43	60,6	79	57,7	216	68,3

Il n'existe pas de différence significative dans le nombre d'interruption volontaire de grossesse pour les deux groupes de patientes.

## 2 Résultats concernant la conisation

### - Age

La moyenne d'âge de la population lors de la conisation est de 27,5 ans (+/- 4,1).

### - Date du dernier FCV précédent

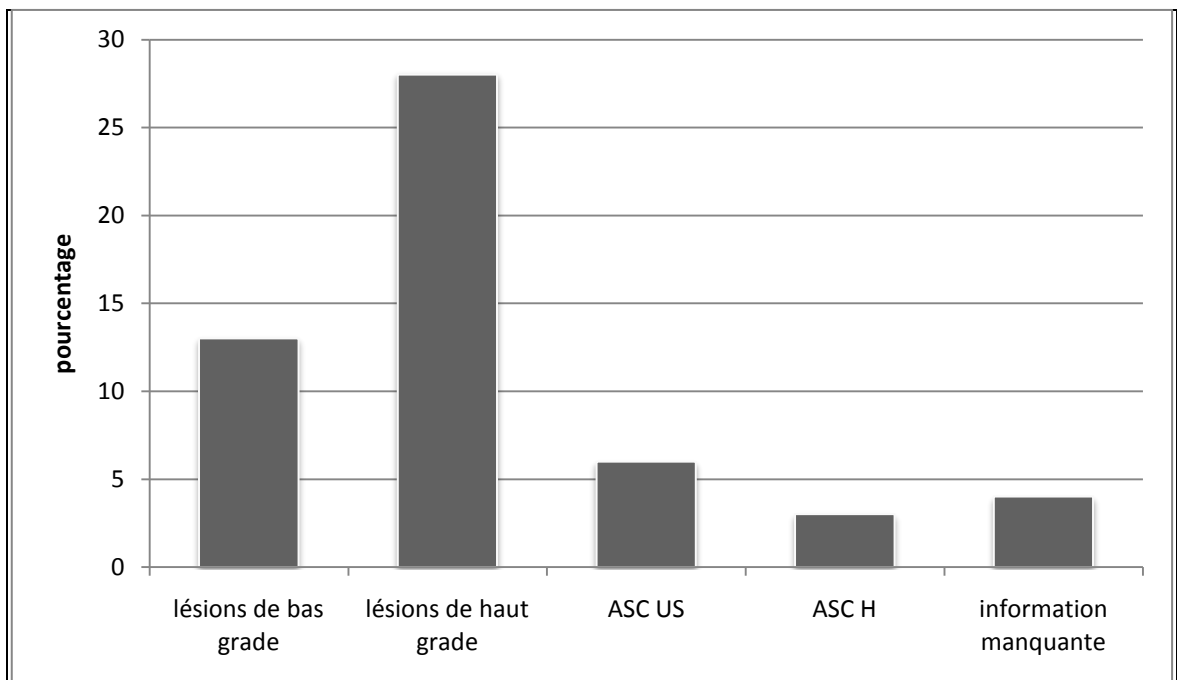
Parmi notre groupe de patientes conisées, vingt-deux avaient eu un frottis moins de 3 ans avant celui retrouvant une anomalie, trois patientes n'avaient pas eu de dépistage dans les trois dernières années. Par contre, pour vingt-neuf patientes, ce renseignement n'était pas

disponible. Ces femmes étant suivies en dehors de la maternité et adressées pour prise en charge de ce prélèvement anormal.

- Résultats du FCV

Dans notre population de patientes, les frottis cervico-vaginaux ont mis en évidence :

- 24% de lésions de bas grade, soit 13 prélèvements
- 52% de lésions de haut grade, soit 28 cas
- 11% de frottis sont revenus ASC-US, soit 6 FCV
- 5,5% était classés ASC-H, soit 3 prélèvements
- Dans 7,5% des cas, l'information était manquante, ainsi, 4 patientes nous ont été adressées uniquement avec les résultats de la biopsie et éventuellement du test HPV.



Graphique 2 : répartition des lésions retrouvées au frottis



- Résultats du test HPV

Parmi notre effectif, 8 patientes n'ont pas bénéficié de recherche virale. Parmi le groupe restant, une seule avait un test négatif. Pour quarante et une, le test retrouvait un virus oncogène. Enfin, le résultat était indisponible pour 4 femmes.

- Résultats de la biopsie

Deux de nos patients n'ont pas bénéficié de biopsies avant la conisation mais présentaient des FCV avec une dysplasie de grade 3. Concernant le reste du groupe, deux patientes ont eu des biopsies sans lésion retrouvée, l'une sur un frottis ASC-H, l'autre sur une dysplasie de haut grade. Deux autres avaient un prélèvement insuffisant pour être contributif.

Trois patientes ont eu une histologie mettant en évidence une CIN 1. Parmi elles, une a bénéficié d'une conisation en raison de l'impossibilité d'observance du suivi, la seconde du fait d'une zone de jonction non visible, enfin, la dernière ayant demandé le geste malgré les explications sur les possibilités de régression spontanée.

Vingt-six de nos patientes présentaient une CIN 2 détectée sur la biopsie.

Pour dix-neuf patientes, l'histologie mettait en évidence une CIN 3.

- Technique de conisation

Dans notre étude, aucune patiente n'a bénéficié d'une conisation laser.

Pour deux de nos patientes, la conisation a été réalisée au bistouri froid, l'une par choix du chirurgien, la seconde du fait d'un dysfonctionnement du générateur haute fréquence. Au total, seulement 4 % des résections ont été réalisées au bistouri froid.

Cinquante-deux patientes ont bénéficié d'une geste à l'aide d'une anse diathermique, soit 96 % de notre effectif. Parmi celles-ci, 35 ont été réalisées à l'aide d'une anse de Erbé®, soit 65 % de l'effectif total et 17 à l'aide d'une anse de Fischer®, soit 31%.

- Hauteur de conisation

A l'aide des comptes-rendus d'anatomie pathologique, nous avons relevé la hauteur des cônes prélevés. Ainsi, la hauteur moyenne de résection était de 16,5mm (+/- 4,5). 31 patientes ont eu une conisation de taille inférieure ou égale à 15 mm. Pour les 23 autres, la hauteur du cône réséqué était supérieure à 15 mm.

Il n'a pas été relevé de différence significative dans la taille de la conisation en fonction de l'anse utilisée. Ainsi, à l'aide de l'anse de Fischer®, la hauteur moyenne était de 17,8 mm (+/- 4,3) pour une dimension de 15,9 mm (+/- 4,6) avec l'anse de Erbé®.

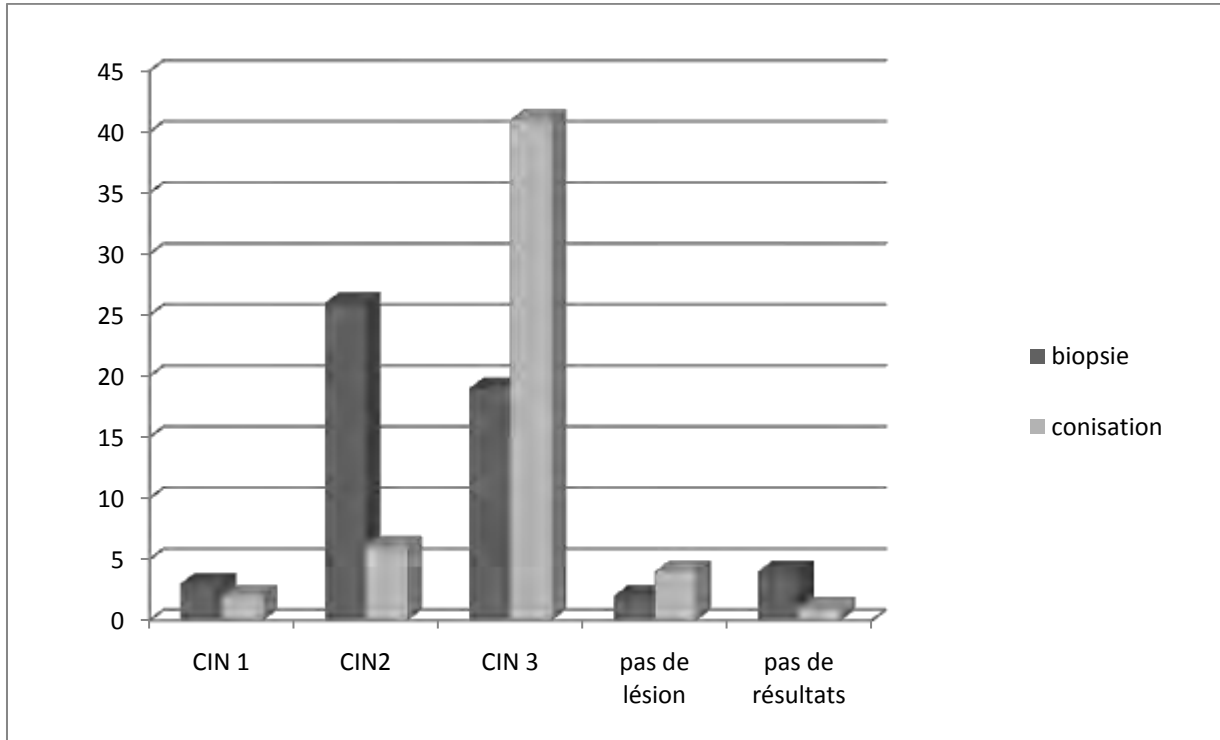
- Résultats histologiques des pièces de conisation

Parmi toutes les pièces de conisation, l'une d'entre elles n'a pas pu être analysée du fait d'un problème technique au laboratoire d'anatomie pathologique, ayant provoqué une dénaturation complète de la pièce opératoire.

Parmi les 53 autres, quatre ne montraient pas de lésions décelables. Dans deux cas, l'analyse mettait en évidence une néoplasie intra cervicale de type 1, soit 3,7 %. Sur six pièces opératoires, il était retrouvé une CIN 2, soit 11,3 %. Enfin, pour 41 femmes, une CIN 3 était mise en évidence, soit dans 77,4 % des cas.

Concernant les quatre patientes sans lésion histologique retrouvée sur la pièce de résection, deux d'entre elles avaient une biopsie préopératoire qui retrouvait une CIN 3. Une des patientes avait eu une biopsie mettant en évidence une CIN 2 alors que la dernière avait à la biopsie une CIN 1 mais un test HPV positif pour HPV 16 et une zone de jonction non visible dans son intégrité. Toutes avaient une recherche d'HPV oncogène positive.

Pour les patientes chez qui une CIN 1 a été mise en évidence sur la pièce opératoire, l'une avait une biopsie non contributive, un test HPV négatif mais un frottis retrouvant une lésion de haut grade. L'autre patiente avait une CIN 2 à la biopsie avec un test HPV 16 positif.



Graphique 3 : Concordance histologie/anatomopathologie

- Complications postopératoires

La grande majorité des patientes ayant bénéficié d'une conisation n'ont pas eu de problème particulier. Notre série comporte tout de même quatre patientes ayant présenté une hémorragie post chirurgie. Toutes avaient été opérées à l'aide d'anse diathermique. L'une d'entre elles a présenté des saignements à J1 ayant nécessité une reprise chirurgicale. Les autres ont bénéficié d'un méchage ayant permis de tarir les saignements.

Nous avons également dénombré deux gestes insuffisants. Pour l'une des patientes, une reprise chirurgicale a été réalisée. La seconde a bénéficié d'une surveillance accrue, et à ce jour, le suivi par FCV n'a pas présenté d'anomalies.

Enfin, cinq de nos patientes, alors que les marges de résection étaient en zone saine, ont présenté une récurrence. Toutes avaient été traitées pour une néoplasie intra épithéliale de grade 3 et étaient porteuses d'un papillomavirus oncogène.

- Délai entre la conisation et la grossesse

Le délai moyen entre l'intervention et le début de la grossesse était de 17,5 mois (+/-13,9). La médiane de temps entre ces deux événements était de 14,5 mois avec un délai minimum retrouvé de 1 mois et un délai maximum de 56 mois. A noter que 13 patientes ont débuté une grossesse moins de six mois après le geste chirurgical.

## **B Résultats de l'étude exposées/non exposées**

### **1 Déroulement des grossesses**

- Fertilité

Aucune de nos patientes conisées n'a eu recours à la procréation médicalement assistée. Dans le groupe témoin, trois patientes ont fait appel à une aide de la procréation médicalement assistée, soit 3%. Une patiente a bénéficié d'une stimulation simple, les deux autres ont eu recours à la fécondation in vitro.

- Cerclage

Dans nos deux populations de patientes, aucun cerclage n'a été réalisé.

- Fausse-couche tardive

Dans le groupe de femmes conisées, on note deux cas de fausse-couche tardive. L'une a eu lieu à 20 SA après rupture prématurée des membranes de 48h et l'apparition d'une chorioamniotite. La seconde a débuté à 18SA par une rupture prématurée des membranes qui s'est compliquée à 22 SA d'une chorioamniotite aboutissant à un accouchement à 22,5SA.

Le groupe témoin ne comporte aucune fausse couche tardive.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupe,  $p = 0,15$

- Menace accouchement prématuré

Nous nous sommes intéressés pour ce paramètre à 56 grossesses survenues chez 54 patientes du groupe exposées. Deux grossesses n'ont pas été incluses dans l'étude de l'incidence de la MAP du fait d'un accouchement avant le seuil de la viabilité.

Dix-sept patientes du groupe exposées ont présenté une menace d'accouchement prématuré, soit 30,4 %. Parmi celles ci, dix ont été hospitalisées pour bénéficier d'une tocolyse et d'une maturation fœtale par corticothérapie, soit 17,9%. Les autres ont simplement été mises au repos.

Dans le groupe témoin, trois patientes ont présenté une menace d'accouchement prématuré, soit 3 %. Toutes les trois ont bénéficié d'une hospitalisation avec tocolyse et maturation fœtale par corticoïdes.

Il y a significativement plus de menace d'accouchement prématuré après une conisation cervicale ( $p = 3. 10^{-5}$ ).

- Rupture prématurée précoce des membranes

Il a été retrouvé parmi les 58 grossesses survenues après résection cervicale sept RPM précoces, survenant avant 37 SA, touchant donc 12 % des grossesses. Ces ruptures prématurées des membranes sont survenues pour six d'entre elles avant 32 SA.

Parmi le groupe témoin, cinq patientes ont présenté une rupture prématurée des membranes soit 4,6% de notre population. Pour quatre patientes, cet événement a eu lieu avant 34 SA, pour la dernière, la rupture prématurée des membranes s'est produite à 36SA.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ( $p = 0,08$ ).

- Chorioamniotite

Nous avons dénombré trois chorioamniotites dans le groupe conisées, soit 5 % versus 1,8 % dans le groupe témoin avec 2 patientes atteintes. Il n'y a pas de différence significative.

- Résultat du prélèvement vaginal du 9<sup>ème</sup> mois

Chez les patientes conisées :

7 résultats étaient indisponibles

36 prélèvements sont revenus négatifs

6 résultats montraient la présence d'un candida

4 prélèvements ont mis en évidence la présence de streptocoques du groupe B

5 prélèvements retrouvaient divers germes dont un était pluri microbien.

Chez les patientes témoins :

13 résultats étaient indisponibles

59 prélèvements sont revenus négatifs

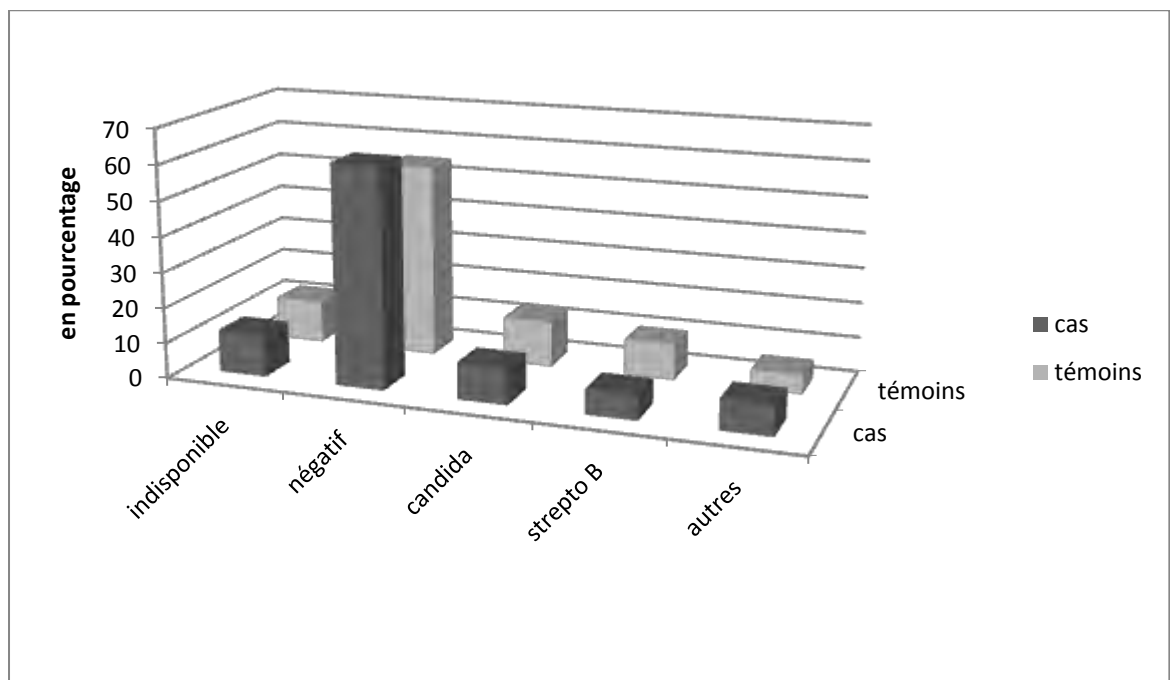
14 résultats montraient la présence d'un candida

11 prélèvements ont mis en évidence la présence de streptocoques du groupe B

6 prélèvements retrouvaient divers germes.

Il n'existe pas de différence significative dans le nombre de prélèvements vaginaux positif pour les deux groupes ( $p = 0.77$ )

Les résultats des prélèvements des deux groupes de patientes sont disponibles sur le graphique ci-dessous :



Graphique 4 : répartition des résultats des prélèvements vaginaux, en pourcentage

## 2 Travail et accouchement

- Mode de mise en travail

Tableau 5 : Répartition du mode de mise en travail des patientes exposées et non exposées

Mode mise en travail	Patientes conisées		Patientes témoins	
	Nombre de patientes	%	Nombre de patientes	%
Spontanée	39	67	66	61
Maturation cervicale	5	9	11	10,2
Déclenchement au syntocinon	7	12	8	7,5
Maturation + déclenchement	3	5	2	1,8
Césarienne en dehors du travail	4	7	21	19,5

- Terme accouchement

Le terme moyen d'accouchement pour les patientes conisées est de 37,5 SA (+/- 4,1). Il est sensiblement identique si l'on enlève les accouchements induits pour une pathologie fœtale ou maternelle. Les patientes témoins ont un terme moyen d'accouchement à 38,5 SA (+/- 2,74).

On ne retrouve pas de différence statistiquement significative pour le terme auquel les patientes accouchent, qu'elles aient eu ou non un geste cervical avant la grossesse,  $p=0,15$ .

- Accouchement prématuré

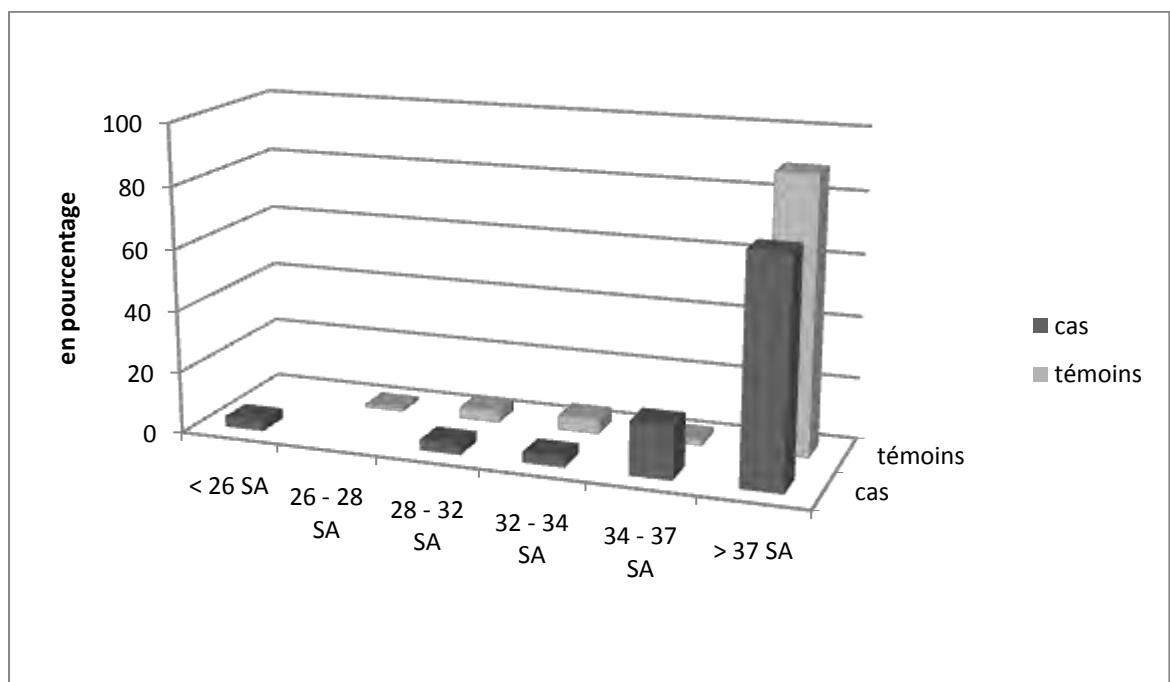
Dans notre groupe exposées, seize accouchements ont eu lieu prématurément, avant 37 SA soit dans 27 % des cas. Si l'on soustrait deux accouchements induits précocement, l'un



pour pathologie maternelle, l'autre pour pathologie fœtale, le taux de prématurité pour le groupe exposé est de 25 %.

Parmi le groupe témoin, on dénombre 12 accouchements prématurés, touchant 11,1 % de notre population. Parmi ceux-ci, 5 césariennes ont eu lieu en dehors du travail, deux pour retard de croissance intra utérin avec doppler pathologique chez le fœtus et trois pour cause maternelle, en raison de pré éclampsie sévère. Si l'on enlève ces cas particuliers, le taux d'accouchement prématuré spontané est alors de 6,5 %.

On retrouve une différence significative entre les deux groupes de patientes, en effet, les accouchements prématurés sont augmentés significativement après une conisation,  $p=0,007$ .



Graphique 5 : Répartition du terme des accouchements des deux groupes de patientes, en pourcentage

- Rupture prématurée des membranes

Dans le groupe conisées, on retrouve 50 % de rupture prématurée des membranes (28/56) avant mise en travail. Chez les patientes témoins, ce taux est de 23,1 % avec 25 RPM avant mise en travail.

La différence entre les deux groupes est significative, on relève une majoration de la rupture prématurée des membranes chez les patientes ayant bénéficié d'une résection cervicale ( $p=0.0008$ ).

- Mode d'accouchement

Tableau 6 : Répartition du mode d'accouchement chez les patientes cas et témoins

Mode accouchement	Patientes conisées		Patientes témoins	
	Nombre de patientes	%	Nombre de patientes	%
Voie basse spontanée	36	64,3	71	66
Extraction instrumentale	11	19,6	8	7,4
Césarienne pendant le travail	5	8,9	6	5,3
Césarienne en dehors du travail	4	7,2	23	21,3

- Durée du travail

La durée moyenne du travail dans le groupe de patientes conisées est de 299 min (+/- 129), ce qui est tout à fait similaire à celle du groupe de patientes témoins, avec une durée moyenne de 235 min (+/- 127).

### 3 Données Pédiatriques

- Poids de naissance

Le poids de naissance moyen des enfants vivants issus de patientes conisées était de 3068g (+/- 316). Le poids de naissance moyen des nouveau-nés du groupe témoins était de 3032g (+/- 690). Ces deux résultats sont similaires.

La répartition des poids de naissance est visible sur le tableau ci après.

Tableau 7: Répartition des poids de naissance des nouveau-nés des patientes conisées et des patientes témoins

	Groupe cas		Groupe témoins	
	nombre	%	Nombre	%
≤1000g	0	0	2	1,8
1000-1500g	2	3,6	5	4,6
1501-2000g	2	3,6	2	1,8
2001-2500g	2	3,6	4	3,7
2501-3000g	16	28,6	36	33,3
3001-3500g	23	41	33	30,7
>3500g	11	19,6	26	24,1

- Apgar à 1 minute de vie

L'apgar moyen à 1 minute de vie était similaire dans les deux groupes, avec un apgar à 8,25 (+/-1,58) pour les nouveaux nés issus des patientes conisées et 8,17 (+/-1,91) pour ceux du groupe témoins.

- Apgar à 5 minutes de vie

L'apgar moyen à 5 minutes de vie pour les nouveau-nés du groupe cas était de 9,38 (+/-0,95) et de 9,30 (+/-1,43) pour le groupe témoins. Ces résultats sont donc superposables pour les deux groupes.

- pH au cordon à la naissance

Le pH moyen des enfants issus des grossesses après conisation était de 7,28 (+/-0,08). Celui-ci était de 7,30 (+/- 0,09) pour le groupe témoins. Ces résultats sont superposables.

- taux hospitalisation des nouveaux-nés en néonatalogie

Parmi le groupe de femmes conisées, on relève pour les 56 enfants nés vivants douze hospitalisations en néonatalogie dont une en rapport avec un laparoschisis. Le taux d'hospitalisation est donc de 21,4 %.

Dans le groupe témoin, on retrouve vingt hospitalisations en néonatalogie, dont deux secondaires, devant l'apparition de signes d'infections materno-fœtale et une liée à l'absence de suivi de grossesse chez une mère toxicomane. Le taux d'hospitalisation de ce groupe est donc de 20,3 %.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour ce paramètre.

## **C Etude de l'incidence des caractéristiques de la conisation**

Pour comparer les effets potentiels des caractéristiques de la conisation, nous avons cherché à mettre en évidence une différence dans le taux de menace d'accouchement prématuré, de rupture prématurée des membranes précoce et celles avant la mise en travail. Enfin nous avons recherché une différence dans le taux d'accouchement prématuré.

Les caractéristiques du geste cervical retenues comme potentiellement à risque d'incidence ont été le type d'anse diathermique utilisée, la hauteur du cône réséqué, la réalisation de la conisation avant l'âge de 25 ans et la réalisation d'une résection chez une femme nullipare.

### **1 Incidence du type d'anse**

Nous nous sommes intéressés aux deux types d'anse diathermique utilisés pour la réalisation des conisations. Nous avons relevé 35 patientes pour lesquelles le geste a été réalisé à l'aide d'une anse de Erbé® et 17 à l'aide d'une anse de Fischer®, qui ont respectivement eu 36 et 20 grossesses donnant naissance à un enfant vivant.

#### **- Menace d'accouchement prématuré**

On retrouve la notion de 13 menaces d'accouchement prématuré chez les patientes ayant bénéficié d'une résection cervicale à l'aide de l'anse de Erbé, soit 36,1 % versus 15 % pour les patientes ayant bénéficié d'un geste avec une anse de Fischer (3/20).

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ( $p = 0,07$ ).

- Rupture prématurée des membranes précoce

Trois patientes de chaque groupe, conisation par anse de Erbé® versus par anse de Fischer®, ont présenté une rupture précoce des membranes, soit respectivement 8,3 % et 15 %.

La différence entre les deux groupes n'est pas significative,  $p = 0,48$ .

- Rupture prématurée des membranes avant la mise en travail

Neuf patientes du groupe « Erbé ® » soit 25% ont présenté une RPM avant la mise en travail contre deux du groupe « Fischer® », soit 10%. La différence n'est pas significative ( $p=0,14$ ).

- Accouchement prématuré

Parmi les trente-six grossesses ayant eu lieu après conisation à l'anse de Erbé®, on dénombre dix accouchements prématurés, soit 27,7 %. Pour les patientes ayant bénéficié d'une résection par anse de Fischer®, on retrouve cinq accouchements prématurés à sur vingt grossesses (20%).

Ces deux résultats sont équivalents,  $p = 0,82$ .

## **2 Incidence de la hauteur du cône**

Dans notre groupe de patientes « cas », on relève 31 gestes sur le col avec un cône d'une hauteur inférieure ou égale à 15 mm et 23 dont la hauteur est supérieure à 15mm. De ces deux groupes sont issus respectivement 33 et 25 grossesses. Nous avons recherché une incidence éventuelle de la taille de la résection cervicale.

- Menace d'accouchement prématuré

Dix patientes du groupe de résection «  $\leq 15\text{mm}$  » ont présenté une MAP, soit 30,3%, ce taux est de 32% pour le groupe «  $>15\text{mm}$  », touchant huit des vingt-cinq patientes. Ces résultats sont similaires,  $p = 0,89$ .

- Rupture prématurée des membranes précoce

Une rupture précoce des membranes a touché 4 patientes du groupe «  $\leq 15\text{mm}$  » et deux patientes du groupe «  $>15\text{mm}$  », soit 12,1% et 8% des patientes de chaque groupe. Il n'y a pas de différence significative entre ces résultats ( $p=0,25$ ).

- Rupture prématurée des membranes avant travail

Treize patientes du groupe de conisation « minime » ont présenté une RPM, soit 39,4 % versus seize du groupe dont la résection est «  $> 15\text{ mm}$  », soit 64 % .

La différence n'est pas statistiquement significative, avec  $p= 0,06$ .

- Accouchement prématuré

Dans le groupe de résection cervicale d'une hauteur «  $\leq 15\text{ mm}$  », on retrouve 11 accouchements prématurés sur les 33 accouchements de ce groupe, soit 33,3 %. Ce taux est de 20 % pour les résections cervicales «  $> 15\text{ mm}$  », avec cinq accouchements prématurés parmi 25.

La différence n'est pas significative,  $p = 0,25$ .

### 3 Incidence de l'âge lors de la conisation

Nous avons recherché une éventuelle influence de l'âge de la patiente lors du geste cervical. Nous avons donc formé deux groupes parmi nos patientes conisées, un groupe dans lequel les patientes ont bénéficié d'un geste cervical avant 25 ans, comportant 22 patientes ayant chacune une grossesse et un groupe de 32 femmes, dans lequel le geste a eu lieu après cet âge, et pour lesquelles on a suivi 36 grossesses.

- Menace d'accouchement prématuré

Huit patientes du groupe avec une résection avant l'âge de 25 ans ont présenté une MAP, soit 36,4 %. Ce taux est de 27,8 % pour les patientes conisées au-delà de cet âge.

Il n'y a pas de différence significative,  $p = 0,51$ .

- Rupture prématurée précoce des membranes

Le taux de RPM précoce dans le groupe des femmes jeunes conisées était de 9%, versus 11,1% pour l'autre groupe. Ce taux est similaire pour chaque cohorte ( $p = 0,81$ ).

- Rupture prématurée des membranes

On dénombre 9 RPM survenant parmi les 22 grossesses des patientes ayant bénéficié d'un geste cervical avant 25 ans, avec un taux de survenue de 41 %. La cohorte ayant bénéficié d'une résection à un âge plus tardif comporte 20 RPM, avec un pourcentage de survenue de 55,6 %.

La différence de survenue d'une RPM entre ces deux catégories n'est pas significative,  $p = 0,29$ .



- Accouchement prématuré

Quatre patientes conisées avant 25 ans ont présenté un accouchement prématuré, soit 18,2%. Ce taux est de 33,3% pour le groupe de conisation après l'âge de 25 ans.

La différence entre les deux groupes n'est pas significative,  $p = 0,19$ .

#### **4 Incidence de la conisation chez les patientes nullipares**

Nous avons cherché à retrouver une répercussion potentielle de la conisation chez des patientes ayant bénéficié d'une résection cervicale alors qu'elles n'avaient jamais accouché. Nous avons pour cela réparti nos patientes en deux groupes, celles ayant bénéficié d'une amputation cervicale alors qu'elles étaient nullipares, comprenant 28 parturientes et celles ayant déjà accouché au minimum une fois avant le geste, comportant 26 femmes dont 4 ayant eu 2 suivis de grossesse dans notre établissement après la chirurgie.

- Menace d'accouchement prématuré

Neuf patientes de chacun des deux groupes ont vu leur grossesse incidentée d'une MAP, avec un taux de survenue de 32,1 % pour les nullipares versus 26,6 % pour les multipares.

La différence n'est pas significative ( $p = 0,86$ ).

- Rupture prématurée précoce des membranes

Cet incident s'est produit chez 2 patientes du groupe « nullipares », soit dans 7,1 % des cas. Le taux de survenue est de 13,3 % pour le groupe « multipares ».

Il n'y a pas de différence significative,  $p = 0,44$ .

- Rupture prématurée des membranes

On a dénombré treize RPM pour le groupe « nullipares », soit une incidence de 46,4 %, sans différence significative avec celle du groupe « multipares » qui était de 53,3 %. ( $p = 0,60$ ).

- Accouchement prématuré

Huit accouchements prématurés ont été relevés dans chaque groupe, soit un taux de 28,6% pour les « nullipares » lors de la conisation versus 26,7% pour les « multipares ». Les incidences des deux catégories de patientes sont similaires ( $p = 0,87$ ).

## **DISCUSSION**

### ***I Biais***

#### **A Groupe exposé**

Notre groupe exposé est de faible effectif, il nous permet tout de même d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. On peut cependant se demander si un effectif plus important n'aurait pas augmenté le nombre de résultats significatifs, avec un gain de puissance pour notre étude. De plus, pour appartenir au groupe « exposé » de notre travail, nous avons eu 2 exigences, la conisation devait avoir eu lieu dans notre établissement, de même que le ou les accouchements ayant lieu après ce geste. Nous n'avons donc pas pu inclure, les patientes ayant un antécédent de conisation en dehors de notre centre, ni celles que l'on a conisé mais qui ont accouché ailleurs. De ce fait nous n'avons qu'une observation d'un groupe restreint de la population exposée.

De plus, nous n'avons pas de recul sur les problèmes de fertilité suite à un geste cervical. Notre groupe de patientes exposées ayant été formé à partir des patientes ayant accouché, celles n'ayant pas réussi à concevoir ou ayant eu des fausses-couches précoce n'ont pas été incluses.

#### **B Groupe témoin**

La population témoin est une population tirée au sort à partir de la population qui a eu un accouchement à la maternité régionale universitaire de Nancy. Or il s'agit d'une maternité de niveau 3, ce qui implique la prise en charge de pathologies obstétricales importantes, avec possibilité de transfert intra-utérin pour prise en charge de prématurité.

## ***II Principaux résultats de l'étude***

### **A Caractéristiques générales de la population**

Nos deux populations sont relativement comparables du point de vue de l'âge, de l'âge lors de la première grossesse, du tabagisme et de la gestité. On retrouve uniquement une parité significativement plus faible dans notre groupe de patientes conisées, mais cela ne semble pas s'expliquer par un taux d'interruption volontaire de grossesse plus élevé. En effet, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour ce paramètre entre les deux groupes.

Contrairement aux résultats de l'étude de Sadler (89), on ne retrouve pas l'un des facteurs de risques habituel augmentant le risque de CIN dans notre population, qu'est le tabagisme, habituellement plus fréquent dans le groupe des cas. Nos deux groupes sont de milieu socio économique équivalent.

### **B Dérroulement de la grossesse**

#### **- Menace d'accouchement prématuré**

Notre travail met en évidence une augmentation significative de la fréquence de la menace d'accouchement prématuré en cas d'antécédent de conisation précédant la grossesse, avec un odds ratio de la MAP chez les femmes conisées par rapport aux témoins à 15,7. Il est cependant à noter que l'intervalle de confiance est très large, lié à notre faible effectif. On peut donc se demander si une étude de plus grande ampleur permettrait d'affiner celui-ci afin d'augmenter la pertinence de ce résultat.

Marchetta retrouve cette même donnée dans une étude décrite lors des journées nationales de la société de gynécologie obstétrique de 1999, portant sur 439 grossesses après résection cervicale pour la prise en charge d'une dysplasie cervicale.

Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le geste cervical provoque une réduction de la longueur du col, mais également une modification de sa structure, avec une modification de la production de glaire cervicale pouvant le rendre plus sensible aux germes environnants.

- Rupture prématurée précoces des membranes

Notre travail ne nous a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative pour la survenue de RPM précoces entre nos patientes exposées à une conisation et celles n'ayant pas subi de traitement. Cependant on retrouve une probabilité de 7%, soit proche du seuil de significativité que l'on a choisi. On peut donc penser, sans certitude aucune, qu'une étude de plus grande envergure pourrait mettre en évidence un résultat significatif pour ce paramètre. En effet, on retrouve généralement comme étiologie des ruptures prématurée précoce des membranes la chirurgie cervicale.

Ce même résultat est retrouvé par Sadler (89), dans son étude comportant 652 patientes, et ce, que ce soit tout type de conisation confondu ou en étudiant de façon séparée les gestes réalisés à l'aide de l'anse diathermique. Il en est de même dans la méta-analyse de Kyrgiou (90), qui fait la revue de 27 études, et met en évidence qu'après une conisation à l'anse diathermique, on retrouve un risque relatif significativement augmenté de rupture prématurée des membranes avant 37 SA, avec un RR= 2,69 [1,62-4,46].

Ces ruptures prématurées des membranes précoces peuvent être responsables d'accouchements prématurés mais également d'infection fœtale par ouverture précoce de l'œuf.

Lorsque la résection cervicale est réalisée au bistouri froid, les conclusions sont les mêmes : on retrouve une augmentation significative du taux de RPM précoce (91,90).

Certaines études mettent en évidence cette même conséquence après une résection du col à l'aide du laser (90).

- Résultat du prélèvement vaginal du 9<sup>ème</sup> mois

Nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les deux populations concernant la positivité du prélèvement vaginal lors de l'entrée en salle de naissance de la patiente. On ne peut donc pas impliquer l'infection vaginale comme biais dans la survenue de menace d'accouchement prématuré ou d'accouchements prématurés.

Sachant que le risque de rupture prématurée des membranes ou d'accouchement prématuré est augmenté chez les patientes avec prélèvement bactériologique positif, et devant l'absence de différence dans le taux de portage de nos deux groupes, on peut se demander si il n'existe pas une plus grande sensibilité aux germes en cas d'antécédents de conisation. En effet, la résection cervicale est connue pour entraîner une diminution et une modification de la composition du mucus cervical. On peut donc imaginer que la cicatrisation du col peut entraîner une diminution des mécanismes de défense. Cette hypothèse pourrait expliquer la différence des taux de RPM précoce et d'accouchement prématuré entre les deux groupes de patientes, malgré des résultats de prélèvements vaginaux similaires.

## **C Travail et accouchement**

- Terme d'accouchement

Notre étude ne retrouve pas de différence statistiquement significative pour le terme d'accouchement entre nos deux populations de patientes. Cette donnée est peu étudiée dans la littérature, qui s'attache plutôt à la recherche du taux d'accouchement prématuré. Paraskevaidis (92), dans son étude concernant les grossesses après une conisation à l'aide de l'anse diathermique ne retrouve pas non plus de différence dans la durée de la gestation entre les patientes conisées ou non.

- Accouchement prématuré

Nous avons mis en évidence une différence statistiquement significative pour le taux d'accouchement prématuré en cas de conisation avant la grossesse avec une probabilité d'erreur de 0,7%. L'odds ratio de l'accouchement prématuré est de 3,05 avec un intervalle de confiance relativement étroit [1,33-7,0]. On peut donc conclure, avec un risque d'erreur assez faible, qu'il existe un lien entre le fait de faire une conisation avant la grossesse et le risque d'accouchement prématuré. En effet, les critères de causalité Bradford Hill (93) s'appliquent.

Dans la littérature, les avis divergent sur l'existence d'un risque augmenté d'accouchement prématuré après résection cervicale. En effet, nos conclusions vont dans le même sens que celles de la méta analyse de Kyrgiou (90) réalisée en 2006, dans laquelle, il met en évidence un risque relatif d'accouchement prématuré à 1,70 [1,24-2,35] en cas de geste cervical réalisé à l'aide d'une anse diathermique. Le travail de Albrechtsen et al. (94), publié en 2008, va dans le même sens. Il portait sur 15108 accouchements après conisation. Il met également en évidence une augmentation du taux d'accouchement prématuré en cas de geste cervical avec un risque relatif à 4 [3,3-4,8] de faire une fausse couche tardive, 4,4 [3,8-5,0] d'accoucher entre 24 et 27 SA ; 3,4 [3,1-3,7] entre 28 et 32 SA et 2,5 [2,4-2,6] entre 33 et 36 SA. Les études récentes de Samson (95) , Van de Vijver (96) et Jakobsson (97) retrouvent des résultats similaires. Van de Vijver (96), avec une étude d'ampleur similaire à la notre, comportant 55 grossesses, retrouve un risque relatif à 7,0 [1,8-28]. Pour Jakobsson (97), ce risque relatif est de 2,61 [2,02-3,20] sur une cohorte de 624 grossesses post chirurgie cervicale.

Par contre, la méta analyse réalisée par Arbyn et al (98), en 2008, ne met pas en évidence de différence statistiquement significative pour le taux total d'accouchement prématuré après une ablation du col à l'anse diathermique. Cette étude retrouve cependant un risque relatif à 2,0 [1,8-2,2] pour le risque d'accouchement prématuré avant 32-34SA mais par contre pour le risque d'accouchement prématuré avant 28-30SA, ce risque est non significatif avec un RR=1,0 [0,0-2,7]. Sadler et al. (89), en 2004, concluait de même, avec une absence de risque significativement augmenté d'accouchement prématuré pour une grossesse avec un antécédent de conisation, avec un RR= 1,1 [0,8- 1,5].

Concernant les autres techniques de conisation, les publications mettent toutes en évidence une augmentation du risque d'accouchement prématuré après un geste cervical réalisé à l'aide du bistouri froid (99,89,90,98). Il n'en est pas de même pour l'ablation au laser, pour lequel les résultats sont très hétérogènes et divergent. Les méta-analyses disponibles concluent à l'absence d'effets significatifs de ce type de conisation pour le risque d'accouchement avant 37 SA (90,98).

- Rupture prématurée des membranes

Notre travail retrouve un lien très fort entre le fait d'avoir eu une conisation cervicale avant la grossesse et la survenue d'une RPM ( $p=0.0008$ ). Les critères de Bradford Hill (93) étant réunis, on peut émettre l'hypothèse d'un lien de causalité entre la conisation et la survenue d'une rupture prématurée des membranes.

Cet élément est peu étudié dans la littérature, à la différence de la RPM précoce, car il n'a pas pour conséquence la survenue d'accouchements prématurés. Cependant, le fait de rompre avant le début du travail pourrait être responsable d'infection materno-fœtale.

- Mode d'accouchement

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative pour la survenue de césarienne en cours de travail. C'est également ce qui est décrit dans la littérature. Le mode d'accouchement des grossesses faisant suite à une conisation à l'aide d'une anse diathermique n'est pas modifié (90, 92). Ces conclusions sont différentes lorsque la résection cervicale est réalisée à l'aide du bistouri froid. Après un tel geste, le taux de césarienne lié à des dyscinésies cervicales est significativement augmenté, et ce, même chez les patientes ayant déjà accouché par voie basse avant l'amputation de col (90,99). Ce fait peut s'expliquer par l'augmentation du risque de sténose cervicale et une hémostase plus difficile à réaliser lorsque l'intervention est réalisée à la lame froide.



## **D Données pédiatriques**

### - Poids de naissance

Notre étude ne met pas en évidence de différence dans le poids à la naissance des nouveau-nés après un geste cervical. Nos résultats sont différents de ceux issus de travaux précédents, dans lesquels la plupart des auteurs retrouvent une différence significative du poids de naissance des nouveau-nés lorsque la grossesse se déroule après une conisation. Ainsi, en cas de résection cervicale, Van de Vijver et al. (96) retrouvent un poids inférieur de 300g en moyenne chez les nouveau-nés des mères traitées pour une CIN avant la grossesse ( $p=0,01$ ). Il en est de même pour Samson (95) et l'équipe de Kyrgiou (90), qui, après électrorésection, mettent en relief un risque augmenté de petit poids de naissance. Avec la même technique de conisation, Arbyn et al. (98) décrivent un risque augmenté de poids de naissance inférieur à 2000g.

On peut se demander si, dans notre travail, l'absence de différence de poids de naissance entre les deux groupes n'est pas liée à l'absence de différence de tabagisme entre nos deux populations de patientes. En effet, il est connu que le tabac entraîne une diminution du poids de naissance de 150 à 300g chez les nouveau-nés, des retards de croissance intra utérins et des signes d'hypoxie placentaire (100). Cependant, il est précisé dans le travail de Kyrgiou (90) que la différence persiste, même après appariement en fonction des paramètres tel que l'âge maternel, la consommation de tabac et la parité.

En ce qui concerne les conisations à la lame froide, les résultats vont dans le même sens, et mettent en évidence un risque significativement augmenté de petit poids de naissance (90, 98, 99). Forsmo (101), dans une étude sur les conséquences obstétricales de la conisation au laser, met en relief une relation étroite entre l'antécédent de geste cervical et la naissance d'enfant de petit poids. Il précise cependant que ce résultat n'est valable qu'en cas de traitement ablatif et non en cas de vaporisation.

- Apgar et pH fœtal à la naissance

Nos résultats sont similaires pour les deux groupes de patientes. Ces paramètres sont peu disponibles dans la littérature. En général, seul les petites études se sont intéressées à ceux-ci, et ne trouvent pas non plus de différence significative que la patiente ait été ou non traitée pour dysplasie avant la grossesse (96).

- Taux d'hospitalisation néonatale

Dans sa méta analyse, Kyrgiou (90) ne retrouve pas de différence concernant le risque d'hospitalisation du nouveau-né, et ce, quel que soit le type de conisation. Nos résultats vont dans le même sens, sans relation statistiquement significative entre les antécédents de conisation et l'existence d'une hospitalisation néonatale.

## **E Etude de l'incidence des caractéristiques de la conisation**

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative quel que soit le type d'anse utilisé, l'âge de la patiente lors du geste, que le geste cervical ait eu lieu chez une nullipare ou une multipare.

Nous n'avons pas non plus pu mettre en évidence de conséquences obstétricales différentes en fonction de la hauteur du cône de résection. Ceci peut être lié à la faible taille de notre étude. De nombreux travaux antérieurs se sont penchés sur le sujet, partant du principe que plus la résection est de taille importante, plus les conséquences doivent être importantes sur la fonction cervicale. Ainsi, Kyrgiou (90) rapporte dans sa méta analyse que le risque d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes précoce après une conisation par électrorésection ou ablation laser est significativement augmenté lorsque celle-ci emporte 10 mm ou plus de col. En deçà de cette hauteur, les résultats restent hétérogènes et contradictoires. Raio (102), retient également dans son étude ce même chiffre de 10 mm. Parmi ses résultats, Sadler (89) souligne que lorsque la taille du cône de résection

cervicale mesure plus de 17 mm, le risque de RPM précoce est augmenté par 3, quel que soit le type de résection utilisé. Les études de plus petite envergure tendent également vers ces résultats mais pour des résections de taille plus importante, sans doute du fait d'une puissance insuffisante (103,104).

Ricciotti (105), en 1995, s'était déjà interrogé sur ce problème et avait réalisé une évaluation échographique de la longueur du col avant et après le geste chirurgical, sans pour autant avoir de conclusions sur les conséquences obstétricales. Dans un travail publié en 2008, Crane et al. (106) ont analysé l'intérêt de l'échographie vaginale dans la surveillance des patientes antérieurement traitées pour pathologie cervicale. Cette étude révélait qu'une longueur cervicale de moins de 25 mm avant 24 SA était prédictive d'un risque d'accouchement prématuré avant 35 SA. Par contre, la mesure de la longueur de col après ce terme gestationnel n'était pas prédictive d'un risque d'accouchement prématuré avant 35 SA mais pouvait tout de même évaluer un risque d'accouchement avant 37 SA (OR = 2,91 [1,69-5,01]).

Dans un travail récent concernant la conisation à l'aide du laser, Masamoto et al. (107) ont étudié la longueur cervicale entre 17 et 23 semaines afin de déterminer la taille à laquelle on peut prédire un risque d'accouchement prématuré. De plus, ils mettent cette mesure en lien avec les résultats de la bactériologie vaginale. Ils en concluent que l'échographie peut donner une prédiction du risque d'accouchement prématuré avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 97,1 % pour une longueur de 25 mm. En deçà de cette longueur, ils jugent opportun de rechercher des signes d'infection locale, qui peuvent augmenter le risque de prématurité.

### **III Autres données de la littérature**

#### **A La fertilité**

Il s'agit de l'un des éléments post conisation cervicale les moins bien documentés.

Le principal facteur d'infertilité pourrait être mécanique, lié à la sténose cervicale. Dans une série rapportée par Mathevet (108) dans le cadre de stérilité secondaire, le taux était faible (1,4 %) et concernait uniquement les conisations réalisées au bistouri froid. Brun (109) retrouve une sténose iatrogène pour 15 de ces patientes (9 %) dont 3 dans le cadre de recherche d'étiologie d'infertilité après geste cervical, avec un sur risque lors d'interventions réalisées au bistouri électrique. Pour Baldauf (59), le retentissement de cette sténose sur la fertilité est modéré (1 patiente sur 4) mais globalement il retrouve une incidence de ce type de complications de 29% chez des femmes de moins de 30 ans et une survenue dans 26,3 % des cas chez des nullipares. Il précise, dans un travail antérieur, que le risque de sténose est d'autant plus important que la hauteur du cône dépasse 20 mm (RR = 2,96 ; [1,63 - 5,38]). Turlington (110) note des grossesses chez 91,6 % des femmes conisées contre 100 % dans le groupe contrôle. Pour Grio (111), le taux de grossesses obtenu n'était pas significativement lié au mode opératoire. Il a observé 93,3 % de grossesse après vaporisation laser, 96,6 % après résection électrique et 87,7 % après conisation à lame froide, bien que, là aussi, cette dernière technique apparaisse comme la plus délétère. Buller (112) ne note pas d'incidence défavorable sur la fertilité.

On retrouve également, comme étiologie des difficultés de conception après résection cervicale, une perturbation de la glaire cervicale provoquant une suppression du tampon acide. Ceci est fortement délétère pour les spermatozoïdes dont les conditions de survie sont alors fortement modifiées (113).

Les gestes cervicaux induisent une modification des structures glandulaires du col, celles-ci peuvent être détruites. Il en résulte une sécrétion de mucus insuffisante voire nulle. Les spermatozoïdes ne peuvent donc plus réaliser leur ascension vers la cavité utérine dans les

conditions optimales. Dans le même temps, tous les phénomènes de capacitation et de sélection deviennent alors médiocres.(114)

Nicholson (115) note pour sa part une augmentation des anticorps antispermatozoïdes après la conisation. Il propose donc d'utiliser une méthode barrière de contraception jusqu'à cicatrisation complète afin de minimiser ce phénomène immunitaire.

## **B Interaction d'HPV**

De nombreux auteurs se sont demandés si l'augmentation du risque d'accouchement prématuré n'était pas lié aux caractéristiques propre des patientes nécessitant ce geste, à savoir, un tabagisme plus important, des conditions socio-économiques moindres, un nombre de partenaires sexuels plus élevé... Afin de s'affranchir de ces différences, des appariements ont donc été réalisés entre les patientes conisées et leur témoin, permettant de conclure que les résultats n'étaient pas liés à des facteurs confondants (89, 90, 116).

Cependant, dans une publication récente de Shanbhag (117), la question d'un risque de prématurité lié à la dysplasie elle-même est soulevée. Afin de permettre cette étude, une comparaison des conséquences obstétricales a été réalisée entre les patientes traitées pour une dysplasie de type 3, les patientes présentant une CIN 3 mais non traitées au moment de la grossesse et un groupe témoin de femme avec un FCV normal. On note dans ce travail, à âge, niveau socio-économique et tabagisme égal un risque significativement augmenté de rupture prématurée des membranes et d'accouchement prématuré chez les patientes avec un frottis pathologique par rapport à la population générale. Ce même travail ne retrouve pas de différence pour ces 2 paramètres en cas de traitement ou non de la dysplasie, quel que soit le mode de traitement. Cette étude étant de petite taille, on peut donc s'interroger sur le manque de puissance de cette dernière pour trouver une différence entre les patientes traitées ou non. Il n'en persiste pas moins une différence statistiquement significative entre les patientes à FCV normal ou dysplasique.

## C Indication des conisations

De nombreuses études montrent qu'un antécédent de conisation induit des risques de RPM précoce et de prématurité lors des grossesses ultérieures. De plus, nous ne connaissons pas ou peu les conséquences de ce geste sur la fertilité et les avortements précoces. Dans son article, « halte aux conisations ! », Marchetta (118) s'interroge même sur le fait que ce geste serait victime de son succès, du fait de sa facilité de réalisation et de ses bons résultats. Il est donc actuellement nécessaire de se donner des limites dans les indications opératoires et leur réalisation. Ainsi, il est bon de rappeler, comme cela avait été publié en 2007 dans les recommandations pour la pratique du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (119), qu'en cas de CIN 1, la surveillance est de mise, d'autant plus que pour 73 %, ces lésions dysplasiques vont régresser spontanément. Pour les autres dysplasies, il est donc nécessaire d'étayer ses indications. Ainsi, un génotypage peut-être proposé. En effet, seul les HPV 16 et 18 retrouvent un risque de 17,2 % de développer un cancer du col utérin à 10 ans contre 3% pour les autres (120). La persistance virale est également indispensable au développement de la pathologie cancéreuse. Enfin, l'âge permet de moduler les indications. En conséquence, lors de la présence sur un FCV d'une lésion de bas grade chez une femme âgée, l'indication thérapeutique ne se discute pas. Concernant la femme de 35 ans environ, l'intervention sera indiquée après avoir été étayée par une colposcopie et des biopsies dirigées. Enfin, chez la patiente jeune, la surveillance est de mise et rare sont les lésions graves qui échappent. Or, en regardant les pratiques, on se rend compte qu'actuellement les patientes sont conisées à un âge de plus en plus jeune et alors qu'elles sont plus fréquemment nulligestes. Plus encore, cette résection cervicale doit être, si elle est nécessaire, réalisée après un bilan colposcopique soigneux, afin de minimiser l'amputation et notamment la remontée endocervicale. Il ne faut pas oublier que la prise en charge des dysplasies traite un risque de développer un cancer et non un cancer en tant que tel, d'où la nécessité de mettre en balance le bénéfice du traitement avec l'âge, le désir d'enfant, la sévérité de la dysplasie et son potentiel évolutif. En 2006, l'ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists (121), proposait chez la femme jeune porteuse d'une CIN 2 ou 3 un choix entre le traitement immédiat versus une surveillance tous les six mois en alternant FCV et colposcopie durant 2 ans. La prise en charge des CIN doit donc être repensée, c'est ce qu'il ressort également d'une publication collective récente (122), dans laquelle on propose un tableau décisionnel afin

d'adapter au mieux les indications thérapeutiques en fonction de la situation clinique (cf tableau 8 en annexe).

## **D Suivi obstétrical**

Quelles sont les conclusions à tirer de nos connaissances concernant le risque d'accouchement prématuré et de RPM précoce en cas de grossesse après conisation ? Au Royaume Uni, les femmes ayant subi un geste cervical sont considérées à haut risque d'accouchement prématuré au même titre que celles ayant un antécédent de naissance prématurée antérieure. Elles bénéficient donc d'un suivi par échographie avec mesure de la longueur cervicale, dépistage régulier des infections vaginales, test à la fibronectine, traitement par progestérone, alitement, corticothérapie préventive et éventuellement cerclage. Cependant, cette prise en charge ne modifie pas forcément le pronostic obstétrical et augmente le stress des futures mères.

L'attitude la plus prédictive semble tout de même être l'échographie par voie vaginale au 2<sup>ème</sup> trimestre avec la mesure de la longueur du canal cervical efficace (123,124,106). Celle-ci est indicative et permet d'effectuer une maturation fœtale par corticoïdes lorsque le col est court, sans pour autant être certain que celle-ci sera nécessaire.

Cette échographie ne permet pas d'indiquer un cerclage prophylactique. En effet, les travaux sur ce sujet (125,126) ne montrent pas de bénéfice du cerclage chez les femmes ayant été conisées.

Il n'existe pas encore à ce jour de recommandations concernant les patientes enceintes avec antécédent de résection cervicale. La seule certitude actuelle est l'intérêt de la bonne indication thérapeutique. En cas de geste chirurgical indiqué, celui-ci doit être minimaliste mais suffisant pour emporter la totalité de la dysplasie, et ce grâce à une colposcopie soigneuse pré chirurgicale. Nous nous devons de prévenir la patiente des conséquences éventuelles de ce geste sur les grossesses ultérieures, en les sensibilisant sur l'intérêt d'un suivi précoce et régulier. Il paraît également judicieux de conseiller ses femmes d'avoir un délai de latence suffisant entre le geste chirurgical et la mise en route d'une grossesse. En

effet, il semble qu'en cas de grossesse survenant moins d'un an après la résection cervicale, le risque d'accouchement prématuré est majoré(127).

## **E Perspectives d'avenir, avec la vaccination**

A un moment où s'opère un tournant concernant les indications de résections cervicales, la vaccination HPV va sans doute elle même ouvrir le chemin à d'autres changements importants. En effet, celle-ci va avoir un impact important sur les stratégies de prévention du cancer du col utérin.

Cependant, le dépistage des lésions précancéreuses devra se poursuivre pour plusieurs raisons. D'abord, les vaccins ne ciblent pas l'ensemble des types HPV responsables des cancers du col. Deuxièmement, quoique les essais cliniques aient montré que les vaccins procurent une efficacité de près de 100 % après un suivi de cinq ans pour prévenir les infections persistantes avec les types 16 et 18, l'efficacité vaccinale n'a pas été mesurée à long terme (54). Enfin, à court terme, la majorité des femmes continueront de bénéficier du dépistage puisque la vaccination ne touchera que les jeunes femmes, mais également à plus long terme car toutes les jeunes filles ne sont pas vaccinées, de nombreux parents étant encore à convaincre de l'intérêt de ce vaccin (128).

En revanche, quoiqu'on reconnaisse que le dépistage doit être poursuivi, celui-ci doit être revisité. Le dépistage actuel par FCV va devenir trop coûteux. La sensibilité et la valeur prédictive positive de ce test cytologique vont diminuer considérablement dans un contexte de faible prévalence des lésions (26). Le test HPV va sans doute devenir l'outil primaire de dépistage, avec en cas de positivité, en deuxième ligne, la cytologie (13).

L'intégration du test HPV aura également l'avantage de rendre possible la création d'un registre des infections pour suivre l'évolution du HPV dans le temps et de permettre une stratégie peu coûteuse et efficace pour l'analyse de l'efficacité de la vaccination HPV à long terme. Elle permettra aussi de voir si la vaccination parvient à avoir un effet populationnel, permettant par sa disparition, la protection des jeunes femmes même non vaccinées.



## CONCLUSION

Notre travail met en évidence une augmentation du taux d'hospitalisation pour menace d'accouchement prématuré et du risque d'accouchement prématuré chez les patientes ayant bénéficié d'une conisation avant la grossesse. Notre étude ne nous permet pas de conclure en ce qui concerne le risque de rupture prématuré précoce des membranes.

Sachant que la pathologie cervicale peut avoir des répercussions obstétricales sévères, la prise en charge des patientes présentant un état précurseur du cancer du col impose une évaluation soigneuse du futur risque obstétrical avec nécessité d'informer la patiente sur ceux-ci. Si la conisation semble être nécessaire, celle-ci ne doit pas être trop étendue chez des patientes qui ne le nécessiteraient pas : une maîtrise correcte de la colposcopie est indispensable pour réaliser un traitement adapté de cette pathologie. En effet, la hauteur de la résection endocervicale semble être l'un des facteurs pronostiques majeur des conséquences obstétricales liées à ce geste.

La surveillance des grossesses obtenues chez ces patientes doit tenir compte du nombre relativement élevé de complications. Il semble intéressant de réaliser chez ces patientes, à l'occasion de l'échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, une mesure de la longueur cervicale afin de pouvoir juger si la patiente est ou non dans un groupe très à risque d'accouchement prématuré. Dans le cas où le col mesure échographiquement moins de 25 mm, on pourra proposer d'une part un suivi du prélèvement vaginal à la recherche d'infection locale et d'autre part discuter d'une maturation fœtale par corticoïdes.

Devant l'absence actuelle de recommandations, un travail prospectif avec mise en place de ces mesures préventives pourrait être effectué, afin d'évaluer cette stratégie de prise en charge.

La seule certitude réside dans la nécessité de mesurer les bénéfices-risques pour chaque patiente lors de la décision d'une indication chirurgicale de résection cervicale, d'autant plus si celle-ci est jeune et/ou qu'elle présente un désir de grossesse.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Remontet L, Estève J, Bouvier A, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003 Fév;51: 3-30.
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology*. 2005 Mar;16(3):481-488.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, Mortality and Prevalence worldwide. IARC CancerBase No.5 version 2.0.
4. Riethmuller D, Schaal JP, Mouglin C. Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain *Epidemiology and natural history of human papillomavirus genital infection*. *Gynecol. Obst & Fertil*. 2002 Fév;30(2):139-146.
5. Fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française. Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin, Lille 5-6-7-8 septembre 1990. Recommandations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1990;19:1-16.
6. Guizard AV, Trétarre B. Col de l'utérus . In: Réseau français des registres de cancer, Hospices civils de Lyon, Inserm, InVS, eds. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Francim, HCL, Inserm, InVS. Saint-Maurice, 2008.
7. John W. Sellors, M.D. R. Sankaranarayanan, M.D. Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants. 2004
8. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales: manuel à l'usage des débutants. IARC; 2004.
9. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999 Nov;181:1263-1269.
10. Moghissi KS. The function of the cervix in fertility. *Fertil. Steril*. 1972 Avr;23(4):295-306.
11. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Sep 13;293(6548):659-664.
12. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst*. 2000 Mai 3;92(9):690-698.
13. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J. Infect. Dis*. 1999 Nov;180(5):1415-1423.

14. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG*. 2002 Jan;109(1):96-98.
15. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J. Infect. Dis.* 2005 Mar 1;191(5):731-738.
16. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdéz A, et al. Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005 Jul;14(7):1710-1716.
17. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001 Nov 24;358(9295):1782-1783.
18. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003 Fév 6;348(6):518-527.
19. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J. Infect. Dis.* 2005 Jun 1;191(11):1808-1816.
20. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs*. 2003;(31):14-19.
21. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002 Nov;89(2):191-199.
22. Remmink AJ, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int. J. Cancer*. 1995 Mai 4;61(3):306-311.
23. Moscicki A, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004 Nov 6;364(9446):1678-1683.
24. Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier P, et al. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005 Mai;14(5):1149-1156.
25. Wallin KL, Wiklund F, Angström T, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999 Nov 25;341(22):1633-1638.
26. Cuzick J, Clavel C, Petry K, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int. J. Cancer*. 2006 Sep 1;119(5):1095-1101.
27. Monsonégo J. *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*. Springer, Ed ., Paris 2007.

28. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers nr 34. Geneva: WHO, 1968.
29. Rousseau A, Bohet P, Merliere J et al. Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. Bull Epidemiol Hebdo 19: 81-3.
30. Anaes. Recommandations ANAES – Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal – Actualisation 2002.
31. Duport N, Bloch J (2006) Cancer du col de l'utérus. In : Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck F, Gautier A, eds. Baromètre cancer 2005. Saint-Denis : Inpes 2006 : 128-36.
32. Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park R, Bloch J (2007). Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus Évaluation épidémiologique des quatre départements « pilotes » : [http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cancer\\_col\\_uterus%20evaluation/col\\_uterus.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cancer_col_uterus%20evaluation/col_uterus.pdf).
33. Papanicolaou G, Stanton A. Friedberg, M.D. Rare Book Collection of Rush University Medical Center at the University of Chicago. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York: Commonwealth Fund; 1943.
34. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2002 Avr 24;287(16):2114 -2119.
35. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al. Human Papillomavirus Testing and Liquid-Based Cytology: Results at Recruitment From the New Technologies for Cervical Cancer Randomized Controlled Trial. Journal of the National Cancer Institute. 2006 Juin 7;98(11):765 -774.
36. Holmes J, Hemmett L, Garfield S. The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. A review of recent modelling studies. Eur J Health Econ. 2005 Mar;6(1):30-37.
37. Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P, et al. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. Gynecol. Oncol. 1995 Aoû;58(2):206-209.
38. Sellors JW, Nieminen P, Vesterinen E, Paavonen J. Observer variability in the scoring of colpophotographs. Obstet Gynecol. 1990 Déc;76(6):1006-1008.
39. Bergeron C., Cartier I., Guldner L., et al. Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical, Île-de-France, enquête Crisap, 2002. :BEH ; 2 : 5-6.
40. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-uterin anormal - actualisation des recommandations publiées en décembre 1998. Anaes, 2002.
41. Gnaoui N, Saile R, Benomar H. Le frottis cervicovaginal un test incontournable dans le dépistage des lésions du col de l'utérus. J Afr Cancer. 2009 10;2(1):9-13.

42. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001 Fév 21;93(4):293-299.
43. Monsonogo J. Colposcopie : apport du test HPV en pratique clinique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2004 1;32(1):62-74.
44. Solomon D. Chapter 14: Role of Triage Testing in Cervical Cancer Screening. *JNCI Monographs.* 2003 Juin 1;2003(31):97 -101.
45. Monsonogo J, Bosch FX, Coursaget P, et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int. J. Cancer.* 2004 Jan 20;108(3):329-333.
46. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1993 Avr;12(2):186-192.
47. Robertson JH, Woodend B, Elliott H. Cytological changes preceding cervical cancer. *J Clin Pathol.* 1994 Mar;47(3):278-279.
48. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, et al. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. *JAMA.* 1994 Juin 15;271(23):1866-1869.
49. Monsonogo J. Infections à Papillomavirus : État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer, Paris 2006.
50. Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy Correlates of Abnormal Cervical Cytology Classified Using the Bethesda System. *Gynecologic Oncology.* 2001 Sep;82(3):516-522.
51. Boman F, Duhamel A, Trinh D, et al. Correspondance histologique des frottis cervico-utérins détectant un cancer ou une lésion de haut grade. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2004 5;32(5):404-408.
52. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006 Avr 15;367(9518):1247-1255.
53. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int. J. Cancer.* 2004 Aoû 20;111(2):278-285.
54. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006 Jan;107(1):18-27.
55. Antona, D., et al., Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France: résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. *BEH,* 2007. 6: p. 45-52.

56. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *CA Cancer J Clin.* 2007 Jan 1;57(1):7-28.
57. Boulanger JC, Gondry J et Naepels P. *Conisations Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) Techniques chirurgicales- Gynécologie*, 41-685, 1998.
58. Oyesanya OA, Amerasinghe C, Manning EAD. A Comparison between Loop Diathermy Conization and Cold-Knife Conization for Management of Cervical Dysplasia Associated with Unsatisfactory Colposcopy. *Gynecologic Oncology.* 1993 Juil;50(1):84-88.
59. Baldauf JJ, Dreyfus M, Wertz JP, et al. Consequences and treatment of cervical stenoses after laser conization or loop electrosurgical excision. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1997;26(1):64-70.
60. Ørtoft G, Henriksen TB, Hansen ES, Petersen LK. After Conization of the Cervix, the Perinatal Mortality as a Result of Preterm Delivery Increases in Subsequent Pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 2010 4;65(4):234-235.
61. Chew GK, Jandial L, Paraskevaïdis E, Kitchener HC. Pattern of CIN recurrence following laser ablation treatment: long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 1999 11;9(6):487-490.
62. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999 Fév 3;91(3):252-258.
63. Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1969 Oct 1;105(3):386-393.
64. Rouzier R. Prise en charge des CIN1. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2008 2;37(1):S114-S120.
65. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ.* 2007 Nov 24;335(7629):1077.
66. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, et al. Cytology and colposcopy after loop electrosurgical excision: implications for follow-up. *Obstet Gynecol.* 1998 Juil;92(1):124-130.
67. Paraskevaïdis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, et al. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2001 Nov;98(5 Pt 1):833-836.
68. Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol. Oncol.* 2000 Nov;79(2):294-299.

69. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007 Nov;8(11):985-993.
70. Ewies AA, Sant Cassia LJ. A review of the treatment failures following cervical intraepithelial neoplasia grade III treated by large loop excision of the transformation zone. *J Obstet Gynaecol.* 2000 Jul;20(4):399-402.
71. Sarian LO, Derchain SFM, Andrade LAA, et al. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol. Oncol.* 2004 Jul;94(1):181-186.
72. Houfflin Debarge V, Collinet P, Vinatier D, et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol. Oncol.* 2003 Sep;90(3):587-592.
73. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol. Oncol.* 2006 Nov;103(2):631-636.
74. Liu WJ, Liu XS, Zhao KN, et al. Papillomavirus virus-like particles for the delivery of multiple cytotoxic T cell epitopes. *Virology.* 2000 Aoû 1;273(2):374-382.
75. Tachezy R, Mikysková I, Ludvíková V, et al. Longitudinal study of patients after surgical treatment for cervical lesions: detection of HPV DNA and prevalence of HPV-specific antibodies. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2006 Aoû;25(8):492-500.
76. IARC Working Group (2005). IARC handbook of cancer prevention :cervix cancer screening. IARC, Lyon, France.
77. Cecchini S, Carozzi F, Confortini M, et al. Persistent human papilloma virus infection as an indicator of risk of recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by the loop electrosurgical excision procedure. *Tumori.* 2004 Avr;90(2):225-228.
78. Syrjänen S, Shabalova IP, Petrovichev N, et al. Clearance of high-risk human papillomavirus DNA and PAP smear abnormalities in a cohort of women subjected to HPV screening in the New Independent States of the former Soviet Union (the NIS cohort study). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005 Avr 1;119(2):219-227.
79. Elfgrén K, Bistoletti P, Dillner L, et al. Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1996 Mar;174(3):937-942.
80. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat. Rev.* 2004 Avr;30(2):205-211.

81. Acladios NN, Sutton C, Mandal D, et al. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Int. J. Cancer*. 2002 Mar 20;98(3):435-439.
82. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet*. 1999 Jul 3;354(9172):20-25.
83. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br. J. Cancer*. 2001 Mar 23;84(6):796-801.
84. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2004 Jul;59(7):543-553.
85. Costa S, De Simone P, Venturoli S, et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol. Oncol*. 2003 Aoû;90(2):358-365.
86. Cristiani P, De Nuzzo M, Costa S, et al. Follow-up of screening patients conservatively treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2007 Aoû;133(2):227-231.
87. Mergui J, Levêque J. Quel suivi après traitement chirurgical d'une lésion de haut grade du col utérin ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2008 Avr;36(4):441-447.
88. Riethmuller D, Gabelle C, Ramanah R, et al. Intérêt de la recherche du papillomavirus humain (HPV) dans le suivi post-conisation des CIN2-3: À propos de 386 cas. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008 Juin;37(4):329-337.
89. Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2004 Mai 5;291(17):2100-2106.
90. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006 Fév 11;367(9509):489-498.
91. Armarnik S, Sheiner E, Piura B, et al. Obstetric outcome following cervical conization. *Arch Gynecol Obstet*. 2011
92. Paraskevaïdis E, Koliopoulos G, Lolis E, et al. Delivery outcomes following loop electrosurgical excision procedure for microinvasive (FIGO stage IA1) cervical cancer. *Gynecol. Oncol*. 2002 Jul;86(1):10-13.
93. Doll R. Sir Austin Bradford Hill and the progress of medical science. *BMJ*. 1992 Déc 19;305(6868):1521-1526.
94. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, et al. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ*. 2008; 1337-43.



95. Samson SA, Bentley JR, Fahey TJ, et al. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005 Fév;105(2):325-332.
96. 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 Fév;117(3):268-273.
97. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper A. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2009 Sep;114(3):504-510.
98. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1284.
99. Klaritsch P, Reich O, Giuliani A, et al. Delivery outcome after cold-knife conization of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 2006 Nov;103(2):604-607.
100. Godding V, Bonnier C, Fiasse L, et al. Does in utero exposure to heavy maternal smoking induce nicotine withdrawal symptoms in neonates? *Pediatr. Res.* 2004 Avr;55(4):645-651.
101. Forsmo S, Hansen MH, Jacobsen BK, Oian P. Pregnancy outcome after laser surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Fév;75(2):139-143.
102. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, et al. Duration of pregnancy after carbon dioxide laser conization of the cervix: influence of cone height. *Obstet Gynecol.* 1997 Déc;90(6):978-982.
103. Acharya G, Kjeldberg I, Hansen SM, et al. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2005 Juil;272(2):109-112.
104. Leiman G, Harrison NA, Rubin A. Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980 Jan 1;136(1):14-18.
105. Ricciotti HA, Burke L, Kobelin M, et al. Ultrasound evaluation of cervical shortening after loop excision of the transformation zone (LETZ). *Int J Gynaecol Obstet.* 1995 Aoû;50(2):175-178.
106. Crane JMG, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Mai;31(5):579-587.
107. Masamoto H, Nagai Y, Inamine M, et al. Outcome of pregnancy after laser conization: implications for infection as a causal link with preterm birth. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008 Oct;34(5):838-842.
108. Mathevet P, Laszlo de Kaszon E, Dargent D. Fertility preservation in early cervical cancer. *Gynecol Obstet Fertil.* 2003 Sep;31(9):706-712.

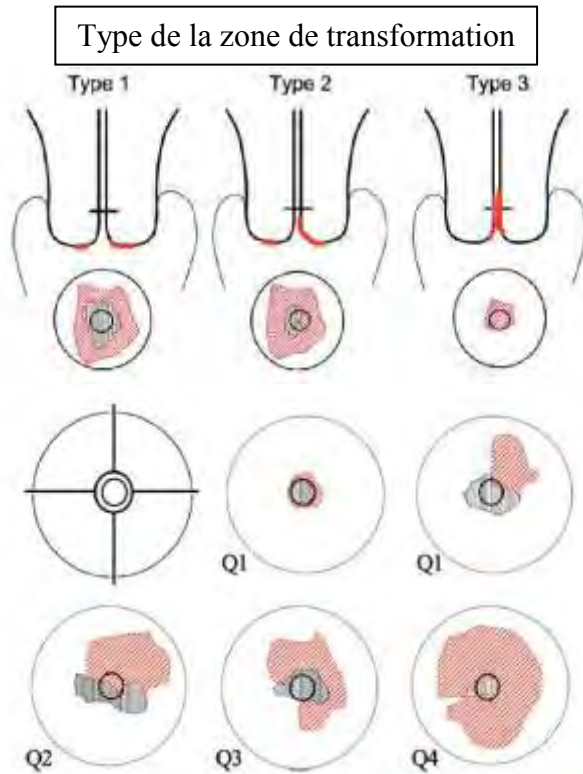
109. Brun JL, Youbi A, Hocké C. Complications, sequelae and outcome of cervical conizations: evaluation of three surgical technics. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2002 Oct;31(6):558-564.
110. Turlington WT, Wright BD, Powell JL. Impact of the loop electrosurgical excision procedure on future fertility. *J Reprod Med*. 1996 Nov;41(11):815-818.
111. Grió R, Rizzitiello A, Colla F, Leotta E. Therapy for cervical intraepithelial neoplasia and fertility. *Minerva Ginecol*. 2002 Aoû;54(4):325-331.
112. Buller RE, Jones HW. Pregnancy following cervical conization. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1982 Mar 1;142(5):506-512.
113. Porcu G. Conséquences iatrogènes des techniques de traitement cervical. *EMC - Gynécologie-Obstétrique*. 2005 Mai;2(2):181-184.
114. Mazouni C, Porcu G, Haddad O, et al. Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2005 Juil 1;121(1):86-93.
115. Nicholson SC, Robinson JN, Sargent IL, et al. Does large loop excision of the transformation zone of the cervix predispose to the development of antisperm antibodies in women? *Fertil. Steril*. 1996 Avr;65(4):871-873.
116. Crane JMG. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003 Nov;102 :1058-1062.
117. Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, et al. Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2009 Oct;114(4):727-735.
118. Marchetta J. An end to conizations. *Gynecol Obstet Fertil*. 2009 Mar;37(3):213-215.
119. Collège National de Gynécologie - Obstétrique. Prévention du cancer du col de l'utérus. *Recommandations pour la pratique clinique*, 2007 Dec 12.
120. Khan AM, Singer A. Biomarkers in cervical precancer management: the new frontiers. *Future Oncol*. 2008 Aoû;4(4):515-524.
121. ACOG. Committee Opinion. Evaluation and Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology in the Adolescent. *Obstet Gynecol*. 2006, 107: 963-8.
122. Mergui J, Carcopino X, Marchetta J, et al. 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):520-528.
123. Crane JMG, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan;107(1):37-44.

124. Crane JMG, Hutchens D. Use of transvaginal ultrasonography to predict preterm birth in women with a history of preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Oct;32(5):640-645.
125. Nam KH, Kwon JY, Kim Y, Park Y. Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. *J Gynecol Oncol.* 2010 Déc 30;21(4):225-229.
126. Shin M, Seo E, Choi S, et al. The role of prophylactic cerclage in preventing preterm delivery after electrosurgical conization. *J Gynecol Oncol.* 2010 Déc 30;21(4):230-236.
127. Himes KP, Simhan HN. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007 Fév;109: 314-319.
128. WHO | The world health report 2001 - Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva, World Health Organization, 2001

## ANNEXES

**Tableau 8 :** Critères décisionnels pour le choix du traitement des lésions intra épithéliales du col (122)

Critères décisionnels		Grade		
		1	2	3
Critères colposcopiques	Impression colposcopique	Absence de signes de gravité	Impression colposcopique intermédiaire	Présence de signes de gravité évoquant la possibilité d'un début d'invasion
	Type de la zone de transformation	Type 1	Type 2	Type 3
	Surface de la lésion	Q1	Q2	Q3-Q4 (sauf si CIN 1: grade 1)
Critères non colposcopiques	Age	20 à 30	30 à 39	> 40 ans
	Résultats cyto-histologiques	Concordants, évocateurs d'une CIN 1	Concordants, évocateurs d'une CIN 2	Disconcordants ou évocateurs d'une CIN 3



Type 1 : la zone de transformation et sa limite interne sont entièrement visible et entièrement exocervicale  
Type 2 : la limite interne de la zone de transformation est partiellement ou entièrement endocervicale mais reste totalement visible  
Type 3 : la limite interne de la zone de transformation est partiellement ou totalement endocervicale mais n'est pas totalement visible

Surface de la lésion  
 La surface de la lésion est évaluée en fonction du nombre de quadrants du col de l'utérus atteints : 1 (Q1), 2 (Q2), 3 (Q3) ou 4 (Q4)

**La présence d'un seul critère de grade 3 ou de 2 critères de grade 2 impose l'exérèse avec analyse histologique. Un traitement destructeur ou une simple surveillance est envisageable en cas de présence d'un seul critère de grade 2 ou de 5 critères de grade 1.**

VU

**NANCY, le 17 mars 2011**

Le Président de Thèse

**NANCY, le 21 mars 2011**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur H. COUDANE**

*Professeur P. JUDLIN*

**AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/3582**

**NANCY, le 25 mars 2011**

**LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1**

Par délégation

**Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON**

---

## RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS

---

---

### TITLE

---

**Pregnancy after conization**  
**Obstetric outcomes after cervical conization: a retrospective cohort study in Nancy**  
**University Hospital between 2002 and 2010**

---

### ABSTRACT

---

**Introduction:** The standard treatment of severe cervical dysplasia is currently conization. This action induces a decrease in cervical length which can cause complications in pregnancy outcomes.

**Objectives:** Evaluate the effect of cervical conization on pregnancy.

**Methods:** A retrospective study was performed. The study group comprised 54 women who had a conization and that had a subsequent singleton pregnancy between 1 January 2002 and 31 December 2010. Variables considered includes maternal excision date, surgery procedure, duration and week of pregnancy, mode of delivery, cone excised depth. Comparison was made with a control group of patients who delivered in our maternity (2 patients not exposed for one exposed).

**Results:** We demonstrated a significant difference for the population exposed to the risk of premature contractions ( $p = <0.001$ ) and the risk of preterm delivery ( $p = 0.007$ ). We found no significant difference in the risk of pPROM [Preterm premature rupture of membranes] ( $p = 0.08$ ), duration of labor, birth weight and neonatal hospitalization.

**Conclusion:** Our study showed that previous cervical conization is a risk factor for pregnancy. The obstetrics outcomes appear to be increased significantly for large resections. It is imperative that clinicians perform the least destructive procedures whenever possible to safeguard the future of our obstetrical patients of childbearing age while respecting the oncological requirements.

---

### KEY WORDS

---

High-risk pregnancy – Obstetrics outcomes – Prematurity  
Preterm premature rupture of membranes – Conization

---

## RESUME DE LA THESE

---

**Introduction :** Le traitement de référence des dysplasies cervicales sévère reste actuellement la conisation. Ce geste induit une diminution de la longueur cervicale qui peut engendrer des complications sur le déroulement des grossesses.

**Objectifs de l'étude :** Analyse du retentissement sur la grossesse et son issue d'un traitement par conisation.

**Matériel et méthodes :** Etude rétrospective incluant 54 patientes ayant bénéficié d'une conisation dans notre établissement entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2010. Recueil des données concernant la conisation, les grossesses avant et après le geste cervical et comparaison à un groupe témoin de patientes ayant accouché dans notre maternité (2 patientes non exposées pour une exposée).

**Résultats :** Nous avons mis en évidence une différence significative pour la population exposée pour le risque de MAP [menace d'accouchement prématuré] ( $p < 0,001$ ) et le risque d'accouchement prématuré ( $p = 0,007$ ). Par contre, nous n'avons pas relevé de différence significative concernant le risque de RPM [Rupture prématurée des membranes] précoces ( $p = 0,08$ ), la durée du travail, le poids de naissance et le taux d'hospitalisation néonatale.

**Conclusion :** D'après notre étude, un antécédent de conisation cervicale reste un facteur de risque obstétrical à prendre en compte par toute l'équipe obstétricale dans la prise en charge médicale de la patiente. Cette morbidité semble être augmentée sensiblement pour les résections de taille importante. Il s'impose donc que les techniques reposent sur une définition au plus juste de la hauteur de résection nécessaire à l'ablation de la lésion par un bilan colposcopique préalable de qualité afin de préserver l'avenir obstétrical de nos patientes en âge de procréer tout en respectant les impératifs carcinologiques.

---

## TITRE EN ANGLAIS

---

**Pregnancy after conization  
Obstetric outcomes after cervical conization: a retrospective cohort study in Nancy  
University Hospital between 2002 and 2010**

---

**THESE: MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2011**

---

---

### MOTS CLES:

---

Grossesse à risque - Complications obstétricales - Prématurité  
Rupture prématurée des membranes précoce - Conisation

---

### INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

---

**UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1**  
**Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex