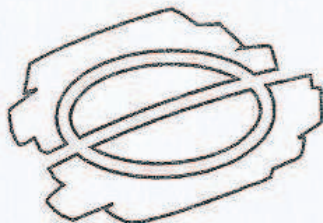


37^e Congrès National de la SFCPCV



▶▶ LIVRET DE COMMUNICATIONS

PROGRAMME COMPLET	2
-------------------------	---

ABSTRACTS

- EPIDÉMIOLOGIE DES LÉSIONS VIRALES <i>Jean-Luc Brun</i>	4
- PARTICULARITÉ DU DÉPISTAGE - PLACE DU TEST HPV <i>Jean Levêque</i>	6
- MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES ; ASPECTS COLPOSCOPIQUES <i>Jacques Rimailho</i>	9
- FROTIS ANORMAUX ET GROSSESSE : PLACE DE LA COLPOSCOPIE ET DE LA BIOPSIE <i>Jean Gondry</i>	11
- CIN AU COURS DE LA GROSSESSE. COMMENT SURVEILLER ? QUI TRAITER ? <i>Jean-Jacques Baldauf</i>	13
- PRISE EN CHARGE DES LÉSIONS HPV NON CERVICALES <i>Olivier Aynaud</i>	14
- ASCUS ET BAS GRADES : TEST HPV ET ALTERNATIVES <i>Christine Bergeron</i>	15
- LA LIGNE DE JONCTION : UNE PARTIE DE CACHE-CACHE ? <i>Jacques Marchetta</i>	18
- LES DIFFÉRENTS TESTS HPV <i>Jean-Luc Prétet</i>	20
- CONTRÔLE DE QUALITÉ - MILIEUX DE TRANSPORT <i>Isabelle Heard</i>	21
- COMMENT ANNONCER UN TEST HPV POSITIF <i>Pia De Reilhac</i>	22
- TEST HPV ET LÉSIONS GLANDULAIRES <i>Xavier Carcopino</i>	24

ABSTRACTS DES COMMUNICATIONS LIBRES

- Utilisation de la vision colposcopique directe au bloc opératoire <i>Laure Einaudi</i>	27
- Anuscopie chez les femmes consultant pour lésions HPV induites <i>Diane Kottler</i>	28
- Impact de la vaccination sur les condylomes en France, étude EFFICAE <i>Anne-Carole Jacquard</i>	29
- CIN et grossesse <i>Melyne Lombart</i>	30
- Cohorte des femmes vaccinées en Alsace <i>Emilie Friedel</i>	31

Colposcopie et grossesse

Epidémiologie des lésions virales

Nicolas NOCART^{1,2}, Jean-Luc BRUN^{1,3}

1. Pôle d'Obstétrique Reproduction Gynécologie, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, 33076 Bordeaux cedex
2. UMR 5164, Immunologie et immunogénétique, Université Bordeaux Segalen, 33076 Bordeaux cedex
3. UMR 5234, Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité, Université Bordeaux Segalen, 33076 Bordeaux cedex

Le diagnostic d'une infection génitale à HPV est fréquente pendant la grossesse, d'une part en raison de l'âge du diagnostic des lésions viro-induites autour de 30 ans, correspondant à l'âge moyen des parturientes et d'autre part en raison d'une immunomodulation gravidique favorisant le développement du virus. La prévalence du portage vaginal d'HPV durant la grossesse est mal connue, mais semble augmentée par rapport à celle des femmes non enceintes. Au premier trimestre, 15% des femmes sont HPV positives, alors qu'elles ne sont plus que 10% en fin de grossesse [1]. L'âge de survenue de la grossesse semble aussi influencer ces chiffres. Dans une étude japonaise, la prévalence est augmentée chez les femmes enceintes de moins de 25 ans (22,6%) par rapport à celles qui ont plus de 25 ans (11,3%) [2]. Une autre série japonaise de 151 patientes enceintes montre que HPV 52 (31,5%), HPV 16 (29,8%) et HPV 31 (13,0%) sont les génotypes à haut risque les plus répandus durant la grossesse [3]. La prévalence des HPV à haut risque est augmentée dans une population de femmes enceintes turques (14,6%) par rapport aux femmes non enceintes du même âge (9,6%) [4].

La prévalence de l'HPV est augmentée chez les patientes enceintes immunodéprimées (VIH, greffe, traitements). L'infection génitale à HPV est présente chez 85% des patientes séropositives pour le VIH dans une cohorte afro-brésilienne, incluant un taux élevé d'HPV à haut risque (60%) [5]. Le diabète prégestationnel ne semble pas modifier l'épidémiologie de l'infection à HPV chez les femmes enceintes [6]. L'infection à HPV durant la grossesse favoriserait les co-infections à Chlamydia Trachomatis, notamment les infections à HPV à haut risque [7].

La majorité des femmes enceintes porteuses d'HPV sont asymptomatiques et ont une cytologie cervico-utérine normale. L'incidence des dysplasies cervicales (CIN) au cours de la grossesse est estimée entre 0,08 et 5% avec une tendance à l'augmentation au cours du temps [8-9]. Concernant le

cancer du col de l'utérus, l'incidence serait d'environ 1/10000 grossesses plaçant ce cancer parmi les plus fréquemment diagnostiqué pendant cette période [10].

Les données concernant les néoplasies intra-épithéliales vaginales (VaIN) et vulvaires (VIN) sont quasiment inexistantes chez la femme enceinte. En revanche, on estime à environ 1% les femmes présentant des condylomes vulvo-vaginaux à l'accouchement, dont 90% sont induits par HPV 6 et 11 [11]. Le pronostic néonatal peut être mis en jeu en raison du risque de papillomatose laryngée.

Au plan obstétrical, le risque de naissances prématurées et d'oligoamnios semble augmenté chez les patientes présentant des lésions de type CIN [12].

Des études portant chez des patientes présentant des fausses couches à répétition montrent une prévalence plus faible d'infection à HPV, probablement en raison d'un terrain dysimmunitaire protecteur dans certains cas [13]. Le génotype HPV, notamment 16 et 18, ne semble pas être responsable d'un taux augmenté de fausses couches spontanées [14].

HPV serait présent dans environ 4% des cas au niveau du placenta et 3% des cas au niveau du cordon ombilical chez des accouchées ayant un portage génital d'HPV [15]. La présence d'une infection à HPV au niveau du placenta augmente le risque de transmission néonatale sans que cela puisse être prédictif du statut infectieux de l'enfant à la naissance [15].

Au total, la relative forte prévalence du portage vaginal d'HPV au cours de la grossesse contraste avec la faible incidence de la pathologie cervico-vaginale viro-induite et des conséquences obstétricales et périnatales.

Références

1. Domža G, Gudlevičienė Z, Didžiapetrienė J, Valuckas KP, Kazbarienė B, Drašutienė G. Human papillomavirus infection in pregnant women. Arch Gynecol Obstet. 2011;284(5):1105-12.
2. Takakuwa K, Mitsui T, Iwashita M, Kobayashi I, Suzuki A, Oda T, Torii Y, Matsumoto M, Yahata G, Tanaka K. Studies on the prevalence of human papillomavirus in pregnant women in Japan. J Perinat Med. 2006;34(1):77-9.
3. Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Miura S, Abe S, Murakami M, Sameshima T, Fujishita A, Kotera K, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H. Epidemiology of human papillomavirus genotypes in pregnant Japanese women. J Hum Genet. 2011;56:313-5.
4. Aydin Y, Atis A, Tutuman T, Goker N. Prevalence of human papilloma virus infection in pregnant Turkish women compared with non-pregnant women. Eur J Gynaecol Oncol. 2010;31(1):72-4.

5. Brandão Vda C, Lacerda HR, Lucena-Silva N, Ximenes RA. Frequency and types of human papillomavirus among pregnant and non-pregnant women with human immunodeficiency virus infection in Recife determined by genotyping. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(5):755-63.
6. Gajewska M, Marianowski L, Wielgos M, Malejczyk M, Majewski S. The occurrence of genital types of human papillomavirus in normal pregnancy and in pregnant women with pregestational insulin dependent diabetes mellitus. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(6):766-70.
7. Da Silva CS, Adad SJ, Hazarabedian de Souza MA, Macêdo Barcelos AC, Sarreta Terra AP, Murta EF. Increased frequency of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis in pregnant women with human papillomavirus infection. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;58(4):189-93.
8. Ueda Y., Enomoto T., Miyatake T. et al. Postpartum outcome of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery. *Reprod Sci* 2009;11:1034–1038.
9. Tarka A., Szczepanska M., Raczynska D. et al. Risk factors and frequency of occurrence of HPV DNA of high oncogenic types in paraepidermal epithelium cells of the uterine cervix in the trophoblast, and in the peripheral blood of pregnant patients. *Ginekol Pol* 2008;12:871–876.
10. Duggan B., Muderspach L.I., Roman L.D., Curtin J.P., d'Ablaing G., Morrow C.P. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet. Gynecol*. 1993; 82:598-602.
11. Riethmuller D., Mougin C. Transmission materno-foetales des papillomavirus humains. Mise à jour en gynécologie médicale. CNGOF. Ed. Vigot, 2008.
12. He Y., Wu YM, Wang T, Song F, Wang Y, Zhu L. Perinatal outcomes of pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(6):1237-42.
13. Ticconi C, Pietropolli A, Fabbri G, Capogna MV, Perno CF, Piccione E. Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70(5):343-6.
14. Skoczyński M, Goździcka-Józefiak A, Kwaśniewska A. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(12):1402-5.
15. Sarkola ME, Grénman SE, Rintala MA, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1181-8.

Session "Colposcopie et Grossesse" : Particularités du dépistage et Place du test HPV

Florence Nicolas, Laurent Vandenbroucke, Vincent Lavoué, Jean Levêque

Service de Gynécologie CHU Anne de Bretagne Rennes

La grossesse constitue un moment privilégié pour le dépistage du cancer du col utérin puisque l'immense majorité des femmes enceintes bénéficie de consultations prénatales où les frottis peuvent être pratiqués par les médecins ou les sages-femmes (en l'absence de frottis de moins de 2 ans) [1], et que les femmes suivies sont particulièrement réceptives aux messages de prévention et d'éducation sanitaire.

L'histoire naturelle de l'infection HPV lors de la grossesse n'est pas en faveur du dépistage virologique

La prévalence de l'infection HPV lors de la grossesse est comparable à celle des patientes non enceintes : elle reste relativement élevée compte tenu de l'âge jeune (et d'autant plus élevée que les patientes sont jeunes) ce qui constitue un premier frein majeur à l'utilisation du test HPV en dépistage des lésions cervicales. Les génotypes intéressés sont principalement les HPV haut risque (hr-HPV) en particulier HPV 16 comme observé chez la femme jeune non enceinte [2]. L'infection HPV varie selon le terme de la grossesse : une étude asiatique [3] récente portant sur 960 patientes enceintes (âge moyen de 31 ans et prévalence des hr-HPV de 16.5%) met en évidence un portage d'HPV significativement plus élevé au 2^{ème} trimestre (34.2%) par rapport aux autres trimestres et au post partum. L'explication vient de la clairance virale qui se renforce en fin de grossesse et lors du post-partum : une étude cas – témoins hollandaise [4] portant sur 353 patientes ayant un frottis pathologique dont 91 étaient enceintes, suivies tous les 3 mois jusqu'à 12 mois met en évidence une clairance virale faible les 2 premiers trimestres de la grossesse avec une accélération nette au 3^{ème} trimestre et lors du post-partum (deuxième écueil pour la réalisation en dépistage d'un test HPV : quand le pratiquer ?). Le rôle potentiel du partenaire a été étudié dans le cadre de la Finish Family HPV Study [5] : 131 couples ont bénéficié d'un prélèvement virologique (au 3^{ème} trimestre pour la femme) avec une analyse en miroir ; le portage HPV est plus important chez l'homme (35.9% vs 18.8%), HPV 6 et HPV 16 sont les génotypes les plus fréquemment rencontrés, et seulement 6.1% des couples sont porteurs d'un même génotype HPV. Une étude française [6] apporte un éclairage sur les infections HPV dans une population de femmes enceintes exposées (247 femmes enceintes d'âge moyen de 26.6 ans, socialement défavorisées (59.3% de migrantes et 76.8% de non dépistées) :

- 20.2% des patientes étaient porteuses d'hr-HPV, HPV 16 étant le génotype le plus fréquemment retrouvé (avec comme facteurs de risque ceux retrouvés dans la population générale : le jeune âge, l'âge jeune lors des premiers rapports, le nombre de partenaires, le tabagisme), en soulignant que 16.7% de ces patientes avaient un frottis normal
- 3.6% des patientes avaient un frottis pathologique (avec peu de lésions de haut grade, H-SIL = 0.4%).

Dans ce travail, 50 patientes devaient être explorées en raison d'un test pathologique (virologique et/ou cytologique) : 2 patientes ont eu une exploration colposcopique immédiate (ne révélant qu'une CIN1), 22 patientes n'ont pas été compliantes au suivi, et 26 patientes ont été explorées en post partum ; dans ce dernier cas, 14 patientes présentaient une infection transitoire, 12 une infection persistante (avec un seul cas de CIN2 lors des 6 colposcopies réalisées in fine). On retrouve là encore, chez ces femmes jeunes le peu d'intérêt pratique d'un dépistage virologique.

Le frottis cervico-utérin

Le frottis cervico-utérin reste la pièce angulaire du dépistage du cancer du col utérin lors de la grossesse : le geste est simple, l'examen est peu coûteux et bénéficie de l'éversion physiologique de la jonction à l'occasion de la grossesse. De plus, les corrélations cytologiques et anatomopathologiques sont superposables à ce qui est observé en dehors de la grossesse avec des taux de sous- et sur-estimation comparables [1, 7].

La proportion de frottis pathologiques est de 5% en moyenne donc identique à celle observée chez les patientes non enceintes. La répartition des frottis pathologiques a été étudiée sur une cohorte de 625 femmes enceintes (âge moyen de 23 ans, parité 1 et âge gestationnel à la colposcopie de 24 SA) : les frottis ASC-US et L-

SIL sont les plus fréquemment rencontrés (34 et 41% respectivement), les frottis ASC-H et H-SIL ne représentant que 7 et 14% des frottis pathologiques [8].

La gestion des frottis pathologiques lors de la grossesse a grandement bénéficié de la publication en 2010 d'une large série multicentrique américaine de 1,079 patientes (âge moyen de 22.6 ans) explorées pour CIN en colposcopie (terme moyen 21 SA) et suivies en moyenne durant 15 mois [9]. Cette série témoigne du fait que le frottis est fiable chez la femme enceinte :

- découverte en colposcopie de 2 CIN3 sur 914 Frottis ASC-US et L-SIL soit 0.2% des cas,
- et mise en évidence de lésions de CIN2/3 dans 25% des 78 cas de frottis ASC-US et L-SIL ce qui correspond à ce qui est retrouvé chez les patientes non enceintes
- tandis que les 128 frottis ASC-H et H-SIL recouvraient 52% de lésions histologiquement prouvées de CIN2/3.

De plus les auteurs ont étudié à plus de 6 mois de post partum le devenir des lésions cytologiques :

Post Partum	Normalisation	CIN1 . ASC / L-SIL	CIN2 & 3 / H-SIL	Cancer
Frottis perpartum (n = 615)	%	%	%	%
ASC-US / L-SIL	64	29	6	0 (1 CCU µinvasif à 15 mois)
H-SIL	53	16	31	0

Leurs conclusions sont que peu de frottis ASC / L-SIL évoluent vers des lésions sévères (et ils se posent la question devant ces frottis de l'intérêt de colposcopie), et que les lésions étiquetées CIN2/3 ayant un faible risque évolutif pourraient ne pas bénéficier de biopsies en per-partum.

Un point particulier est celui des frottis AGC (dont le diagnostic est plus délicat lors de la grossesse). Si ces frottis sont rares (moins de 1% des cas) ils méritent une attention particulière en raison de la sévérité des lésions que révèle l'examen colposcopique : une série chinoise [10] importante pour cette pathologie (70 cas dont 40 suivis à 43 mois) révèle la fréquente élévation de lésions sévères (18 CIN3, 4 AIS, et 3 carcinomes invasifs) diagnostiquées par la colposcopie devant ces frottis AGC.

En pratique

Les recommandations françaises de 2008 [11] ne diffèrent guère de ces conclusions :

- les frottis doivent être effectués en début de grossesse idéalement chez des patientes n'ayant pas eu de frottis depuis plus de 2 ans (et il est prudent d'exiger une trace écrite du résultat du frottis),
- les frottis de bas grade peuvent justifier d'une colposcopie (et nécessairement s'il s'agit de lésions persistantes, en cas d'antécédent de pathologie HPV, et s'il s'agit d'une patiente non compliant au suivi),
- les frottis de haut grade doivent être explorés en colposcopie avec des biopsies sélectives sur les régions les plus suspectes,
- dans tous les cas un contrôle cytologique et colposcopique doit être réalisé en post-partum (1 à 3 mois).

En réalité, aujourd'hui la pratique du frottis est ancrée dans nos pratiques chez les femmes enceintes et la difficulté réelle est la gestion des frottis, gestion qui passe par la colposcopie. Le principal objectif du colposcopiste n'est pas tant de poser un diagnostic de CIN (puisque la conduite à tenir est de laisser se poursuivre la grossesse et de ré-évaluer en post partum que ce soit un CIN1 ou un CIN3), que de ne pas méconnaître une invasion qui si elle est authentifiée change radicalement la conduite à tenir.

Références

- [1] Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 1995;62: 31-6.
- [2] Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Miura S, Abe S, Murakami M, et al. Epidemiology of human papillomavirus genotypes in pregnant Japanese women. *Journal of human genetics* 2011;56: 313-5.
- [3] Kim YH, Park JS, Norwitz ER, Park JW, Kim SM, Lee SM, et al. Genotypic prevalence of human papillomavirus infection during normal pregnancy: A cross-sectional study. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2013.
- [4] Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Bezemer PD, Voorhorst FJ, et al. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *British journal of cancer* 2002;87: 75-80.
- [5] Kero K, Rautava J, Syrjanen K, Grenman S, Syrjanen S. Human papillomavirus genotypes in male genitalia and their concordance among pregnant spouses participating in the Finnish Family HPV study. *The journal of sexual medicine* 2011;8: 2522-31.
- [6] Brun-Micaleff E, Coffy A, Rey V, Didelot MN, Combecal J, Doutre S, et al. Cervical cancer screening by cytology and human papillomavirus testing during pregnancy in french women with poor adhesion to regular cervical screening. *Journal of medical virology* 2013.
- [7] Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *American journal of obstetrics and gynecology* 2008;199: 3-9.
- [8] Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010;203: 113 e1-6.
- [9] Wetta LA, Matthews KS, Kemper ML, Whitworth JM, Fain ET, Huh WK, et al. The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary? *Journal of lower genital tract disease* 2009;13: 182-5.
- [10] Tam KF, Cheung AN, Szeto E, Ngan HY. Atypical glandular cells diagnosed during pregnancy and the postpartum period: a retrospective analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2011;155: 213-6.
- [11] Selleret L, Mathevet P. Diagnostic et prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin pendant la grossesse. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 2008;37 Suppl 1: S131-8.

Modifications physiologiques : les aspects colposcopiques

J. Rimalho

Le col utérin se modifie progressivement au cours de la grossesse, mais sa fonction essentielle est d'autoriser l'accouchement en s'adaptant au passage fœtal.

Les modifications anatomiques, histologiques et physiologiques

Les modifications anatomiques et physiologiques du col s'observent principalement à partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée. En début de grossesse le col est tonique. Il se ramollit au bout de quelques semaines, devient violacé et très mou en fin de grossesse. L'orifice externe chez la primipare reste, en général, fermé jusqu'au début du travail. Chez la multipare, il est souvent perméable, le col est alors déhiscent à l'orifice externe. La muqueuse cervicale ne subit pas normalement de transformation déciduale, mais présente une hypervascularisation, plus par développement du système veineux que des artères cervicales, ce qui peut favoriser une hémorragie des lésions préexistantes. Ses glandes subissent une prolifération importante et sécrètent abondamment un mucus qui forme un conglomérat gélatineux extrêmement adhérent : le bouchon muqueux. L'épithélium s'épaissit, l'orifice externe s'élargit en s'ouvrant, favorisant l'éversion de la muqueuse glandulaire. Ces modifications s'amplifient au cours de l'avancement de la grossesse, si bien que la visualisation de la zone de jonction, parfois mal visible en début de grossesse peut mieux se laisser observer à un stade plus tardif suite à l'éversion cervicale(1)

Les particularités de l'examen colposcopique

Toutefois, l'examen colposcopique est compliqué par des difficultés spécifiques dues à l'avancement de la grossesse : l'élargissement des parois vaginales, volontiers plus lâches et congestives, retrécit la vision sur le col ; la sécrétion de mucus cervical opacifie l'épithélium en se répandant ; l'accroissement de la vascularisation favorise les saignements(2).

Chez la femme enceinte, les étapes de la colposcopie sont identiques avec les trois temps de l'examen (sans préparation, acide acétique, et lugol) ; L'exposition du col utérin peut nécessiter l'utilisation de spéculums spécifiques, voire d'en juxtaposer deux, pour écarter correctement les parois vaginales. En fin de grossesse, l'élévation et l'orientation postérieure du col peuvent imposer l'emploi d'un spéculum plus long.

Les colorants utilisés habituellement sont d'une parfaite innocuité chez la femme enceinte à condition de respecter les dilutions habituelles (3 à 5% pour l'acide acétique, et 1% pour le Lugol).

Une image élémentaire colposcopique spécifique : la déciduose

La décidualisation du chorion, physiologiquement observée au niveau de l'endomètre, peut parfois s'observer de manière ectopique au niveau du col utérin, constituant des images pouvant faire penser à une transformation atypique. Cette décidualisation ectopique peut s'expliquer soit par la transformation métaplasique de fibrocytes du chorion cervical, soit par transformations d'îlots endométriosiques, ou migration métastatique bénigne de cellules provenant du chorion cytogène (3).

Dans le col, l'endométriose, se voit très rarement sous la muqueuse glandulaire. Au contraire la déciduose, s'observe indifféremment sous l'épithélium pavimenteux et sous la muqueuse glandulaire.

La colposcopie permet rarement de distinguer ces deux types de lésion. Les différents aspects sont dus à la taille, à la situation et à la vascularisation des nodules déciduaux, qui peuvent prendre l'aspect de nodules givrés en territoire glandulaire, ou de papules blanchâtres, en tâche de bougie, ou érythémateuses, parfois ulcérées, en territoire malpighien. Ces nodules déciduaux cervicaux sont présents dans 30% des grossesses environ, après la 12^{ème} semaine.

Conclusion

La colposcopie est parfaitement réalisable au cours de la grossesse, mais les modifications physiologiques et anatomiques liées à la gestation doivent inciter à la réaliser avant la 12^{ème} semaine d'aménorrhée pour être optimale. A partir du 4^{ème} mois les difficultés spécifiques de l'examen nécessitent une grande expérience pour qu'il soit contributif.

Bibliographie

- 1- Kamina P. Petit bassin et périnée : organes génitaux – Tome 2. Paris : Maloine ; 1995. 156 p.
- 2- R. Cartier Colposcopie Pratique -1984
- 3- Canlorbe G, Goubin-Versini I, Azria E, Abdul-Razak R, Muray JM. Ectopic decidua: variability of presentation in pregnancy and differential diagnose. Gynecol Obstet Fertil. 2012 Apr

L'apport de la colposcopie dans la prise en charge des CIN de haut grade

G.Ayyach ; F/Z .Sadnia ; S.Azeli ; N.Boudar

EPH Zeralda / Algérie

Objectif : Evaluer les pratiques du service dans la prise en charge et la Surveillance des CIN de haut grade.

Matériel et méthode : Etude rétrospective a EPH de Zeralda évaluant Le suivi colposcopique chez 415 patientes qui nous ont été adressé pour frottis de haut grade entre Janvier 2003 et Décembre 2012 .

Parmi ces patientes 132 avaient une biopsie évoquant une CIN de haut grade a savoir : 91 CIN2(69 %) , 16 CIN3 (12 %) , 25 CIS (19 %)

Une colposcopie de référence a été réalisée en utilisant la terminologie de **G.Ayyach** :

Pas de transformation atypique (pas de TA)

Transformation atypique (TA)

Transformation atypique aggravée (TAA)

Aspect de cancer .

Résultats : Réévaluation colposcopique avant la prise en charge thérapeutique a retrouvée :6 TAA pour les 91 CIN2 ; 14 TAA pour les 16 CIN3 et 19 TAA pour les 25 CIS .

28 conisations thérapeutiques ont été réalisées retrouvant : 14 CIS (50%) ;12 CIN3 (43 %) ; 1 CIN2 (3 ,5 %) ; 1 CIN1 (3, 5 %).

03 conisations de sécurité pour discordance cyto histo colposcopique avaient pour résultat CIN1.

Une trachélectomie faite pour CIN3 dont résultat pièce opératoire :CIS

07 hystérectomies (col sans relief ne s'apprêtant pas a la conisation) avaient pour résultat : 3 CIS ; 1 CIN3 ; 1CIN2 ; 2 CIN1

06 colpectomies ont été réalisées dont deux itératives chez la même patiente a deux ans d'intervalle ; l'histologie a retrouvé :03 CIS ; 01 carcinome verruqueux sans foyers d'infiltration ; 02 CIN2 .

Les 85 patientes avec CIN2 a la biopsie mais sans transformations atypiques a la colposcopie avec zone de jonction visible ont bénéficiés d'une surveillance cyto colposcopique sans aucune aggravation.

Conclusion : La colposcopie occupe une place importante dans les décisions thérapeutiques et la surveillance des CIN de haut grade particulièrement devant une présomption cytologique et même après étude histologique .on n'insistera jamais assez sur la surveillance des cols restants et des vagins après hystérectomie .

CIN au cours de la grossesse.

Comment surveiller ? Qui traiter ?

Jean-Jacques BALDAUF, Emmanuelle BAULON, Véronique THOMA, Cherif Youssef AKLADIOS.

DEPARTEMENT DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

La surveillance prénatale constitue une excellente opportunité pour prélever un frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes non ou irrégulièrement dépistées. Le frottis est d'ailleurs recommandé durant la grossesse chez toutes les patientes qui n'en avaient pas bénéficié dans les deux ans auparavant.

Près de 5 % des frottis prélevés au cours de la grossesse révèlent des anomalies, dont environ 25 à 35 % correspondent à une néoplasie intra épithéliale cervicale (CIN) et 1 à 2 % à un cancer invasif. Pour le diagnostic et la surveillance de ces lésions les indications de la colposcopie sont les mêmes chez la femme enceinte et chez la femme non enceinte. La technique est identique mais les manipulations risquent plus facilement de faire saigner les tissus hyperhémisés et congestifs. La grossesse ne constitue pas une contre-indication à la biopsie dirigée, mais il est préférable d'utiliser des pinces plus petites, et parfaitement coupantes, pour ne pas provoquer de saignement abondant. La biopsie est particulièrement indiquée en cas de lésions étendues évoquant une CIN de haut grade ou une lésion invasive, et en cas d'anomalies colposcopiques équivoques ou douteuses. Grâce à la biopsie dirigée, la concordance du diagnostic au cours de la grossesse avec le diagnostic final du post partum varie selon les auteurs entre 43 et 95 %. Dix à 20 % des CIN diagnostiquées par la biopsie pendant la grossesse ont un grade histologique moins sévère après l'accouchement. Cette régression peut être liée au traumatisme obstétrical ou à l'ablation, au moins partielle, de la lésion par la biopsie. A l'inverse 4 à 10 % des CIN 3 sont sous-estimées ou méconnues par la biopsie dirigée faite pendant la grossesse. Cela peut s'expliquer par une mauvaise localisation de la biopsie, une erreur d'interprétation anatomo-pathologique ou la progression spontanée de la lésion au cours de la grossesse et du post-partum immédiat. Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument en faveur d'une évolution des CIN plus rapide au cours de la grossesse. Le risque de découvrir une lésion invasive dans le postpartum est faible mais non nul.

Cette fiabilité autorise la surveillance des CIN au cours de la grossesse et leur traitement approprié après l'accouchement. Elle évite le plus souvent le recours à une conisation pendant la grossesse. Le débat concernant ce geste est alimenté d'un côté par le risque plus élevé de complications obstétricales et de l'autre côté par le bénéfice du diagnostic précoce du cancer. La conisation reste justifiée dans les situations où un cancer est suspecté ou ne peut pas être exclu avec une probabilité suffisante. Concrètement il s'agit des patientes présentant un frottis évocateur d'un cancer et une extension endocervicale, incomplètement visible de la lésion à la colposcopie et chez les patientes dont la biopsie est en faveur d'une lésion micro-invasive ou d'un adénocarcinome in situ. Ces conisations sont généralement recommandées au deuxième trimestre de la grossesse, période à laquelle la majorité des fausses-couches spontanées ont déjà eu lieu.

En dehors des situations de suspicion de lésion microinvasive ou invasive, les CIN diagnostiquées durant la grossesse peuvent être surveillées grâce à la répétition des frottis et de l'examen colpo-biopsique et éventuellement traitées dans de meilleures conditions après l'accouchement.

La prise en charge des lésions HPV non cervicales

Actuellement, l'infection génitale par les papillomavirus humain (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus commune chez les jeunes adultes sexuellement actifs. On estime qu'environ 10% à 60% des femmes sexuellement actives sont infectées par HPV, mais seulement 5% à 10% avec une infection persistante¹. Au cours de la grossesse, les condylomes acuminés sont la manifestation la plus courante de l'infection HPV avec une incidence estimée de 11,6% à 51,7%¹⁻³. La régression spontanée des lésions sont fréquemment observées dans la période du post-partum³.

La prise en charge des lésions HPV des organes ano-génitaux externes va dépendre du facteur risque de transmission materno/fœtale du HPV lors de l'accouchement par voie basse et ainsi évaluer la nécessité de pratiquer une césarienne afin de réduire le risque de papillomatose laryngée juvénile (PLJ). L'incidence de la PLJ est estimée à 4,3 / 100 000 enfants.

Différentes études montrent une réduction significative après césarienne, a contrario d'autres études n'ont pas montré de différence significative césarienne / accouchement vaginale. Par contre Silverberg et al (2003)⁴ évalue un risque de 7 / 1 000 naissances lorsque la mère présente une condylomatose génitale. La césarienne ne réduit pas totalement la prévention de l'infection virale, car, en dépit d'un taux faible d'infection périnatale, le risque persiste. L'indication de la césarienne ne se justifie qu'en présence de multiples condylomes génitaux ou de grandes lésions obstructives¹⁻³.

La transmission périnatale du HPV peut se produire à la suite des sécrétions vaginales, d'abrasions de lésions HPV vulvo-périnéales lors du passage du fœtus, ou causées par l'extraction instrumentale. Par ailleurs, une transmission horizontale (non sexuelle) est aussi possible lorsque les parents sont porteurs des lésions condylomateuses génitales.

L'objectif de traiter des lésions génitales HPV-induit est de réduire le risque de transmission materno/fœtal, que ce soit une transmission verticale, périnatale, horizontale jusqu'à l'abus sexuel.

Le traitement des lésions génitales HPV-induit repose sur les traitements thermiques (électrocoagulation, cryothérapie, laser CO₂) et l'acide trichloacétique : choisir la meilleure méthode de traitement dépend de plusieurs facteurs tels que le nombre et l'étendue des lésions, la zone anatomique et le terme de la grossesse (troisième trimestre de la grossesse pour diminuer la surface lésionnelle). L'infections des HPV cliniques traités pendant le deuxième trimestre de la grossesse ont montré une diminution sensible de la récurrence taux d'infection.

1. Breen E, Bleday R. Condyloma acuminata [online]. <http://www.uptodate.com>].

2. Colm M. Genital Warts: Current and future management options. Am J Clin Dermatol. 2005;6(4):239-43.

3. Lacey C. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. J Clin Virol. 2005;32S:82-90.

4. Silverberg et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Obstet Gynecol 2003;101:645-652.

Applications en immunocytochimie de p16/Ki-67 pour détecter les lésions précancéreuses du col utérin

Christine Bergeron¹

Infection Papillomavirus humains et lésions précancéreuses du col utérin

L'infection de l'épithélium cervical par un Papillomavirus humain à haut risque (HR-HPV) est le plus souvent latente et ne produit pas de modifications morphologiques. Par contre, les lésions précancéreuses et les cancers invasifs du col utérin sont associés à un HR-HPV dans 95% des cas. La protéine p16 est un biomarqueur qui témoigne de l'expression de l'oncogène viral E7 au cours d'une infection persistante par un HR-HPV. Au niveau moléculaire, la protéine du gène du rétinoblastome (pRb) est habituellement liée à E2F qui bloque l'activation du cycle cellulaire par un mécanisme de phosphorylation. La surexpression de la p16 est liée à une interférence entre l'oncoprotéine virale E7 et pRb. La libération d'E2F, induite par la liaison entre l'oncoprotéine virale E7 et pRb, aboutit à un important rétrocontrôle négatif sur la répression de la transcription du gène de la p16. La surexpression de la p16 est donc un moyen indirect de diagnostiquer non seulement la présence d'une infection par un HR-HPV mais aussi l'expression de l'oncoprotéine E7 correspondant à une infection transformante (fig. 1).

La p16 est présente dans la presque totalité des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) de haut grade (CIN2+) et des cancers du col utérin.

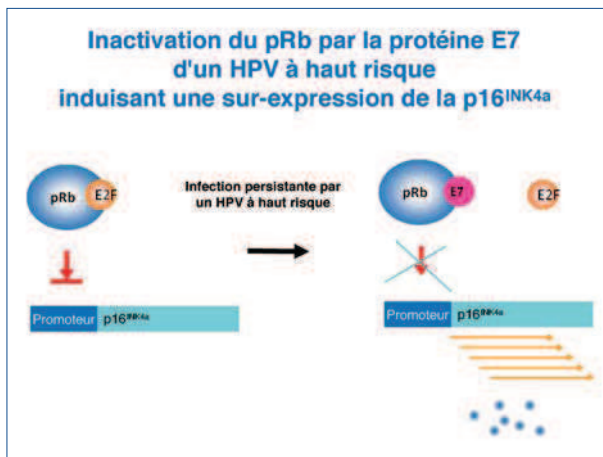


Fig. 1 - Mécanismes biologiques induisant la surexpression de la protéine p16.

Place du test HPV

Un petit nombre de patientes, 10% avec un diagnostic d'atypies malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) et 20% avec un diagnostic de lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), présente un CIN de haut grade (CIN2 ou CIN3) sur la biopsie sous colposcopie.

La détection de ces quelques CIN de haut grade nécessite l'exploration d'un nombre important de frottis avec des anomalies mineures et le coût en est élevé.

Pour pallier ces inconvénients, le test HPV a été proposé après un diagnostic d'ASC-US pour sélectionner les patientes nécessitant une colposcopie. Dans cette indication, le test HPV a une très bonne sensibilité (> 90%) mais une spécificité moindre (< 40%).

Jusqu'à ce jour, après un diagnostic de LSIL, il n'existe pas d'alternative permettant de sélectionner les patientes pour un examen colposcopique, sinon le suivi cytologique.

Dans le contexte du dépistage primaire, des études randomisées comparant les performances de la cytologie et du test HPV montrent une meilleure sensibilité du test HPV par rapport à la cytologie. Le suivi à 3 ou 5 ans confirme une diminution du nombre de CIN2+ chez les femmes avec un test HPV négatif au départ par rapport à celles avec un frottis normal. La valeur prédictive négative du test HPV est donc meilleure. Il est possible d'espacer un test HPV négatif à plus de 3 ans sans risque.

Par contre, la spécificité du test HPV est moins bonne que la cytologie. Les patientes avec un test HPV positif doivent avoir une cytologie anormale avant d'être adressées pour une colposcopie.

Détection immunocytochimique de la p16

Dans ce contexte, la détection de la p16 par immunocytochimie a été analysée sur 810 frottis prélevés en milieu liquide et diagnostiqués ASC-US ou LSIL. Cette détection a été couplée à une analyse morphologique définissant un frottis anormal selon les critères de la terminologie de Bethesda car la p16 peut être détectée dans des cellules métaplasiques ou des cellules cylindriques en métaplasie tubaire (fig. 2 et 3). Les performances de cette détection ont été comparées à celles du test HPV. Les calculs de sensibilité et de spécificité ont utilisé le diagnostic histologique de CIN de haut grade (CIN2+) comme référence.

La détection de la p16 a montré une sensibilité de 95% après un diagnostic d'ASC-US et de 96% après un diagnostic de LSIL, comparable à celle du test HPV (90%).

La spécificité était comprise entre 66 et 71% après un diagnostic d'ASC-US et entre 47 et 53% après un diagnostic de LSIL, statistiquement supérieure à celle du test HPV (36% après ASC-US et 19% après LSIL).

Dans le cadre d'une étude randomisée italienne comparant la cytologie conventionnelle et le test HPV en dépistage primaire, les cas avec un test HPV positif ont été analysés avec la p16. Les patientes qui n'avaient pas de surexpression de la p16 ont eu un risque très faible d'être porteuses d'un CIN2+ au moment de la colposcopie et/ou de développer un CIN3 durant le suivi à 3 ans.

La recherche de l'expression immunocytochimique de la p16 pourrait donc être un outil pour suivre les femmes ayant un test HPV positif en dépistage primaire.

¹ - Laboratoire Cerba - Département d'Anatomo-cytopathologie
95066 Cergy Pontoise Cedex 9
bergeron@lab-cerba.com

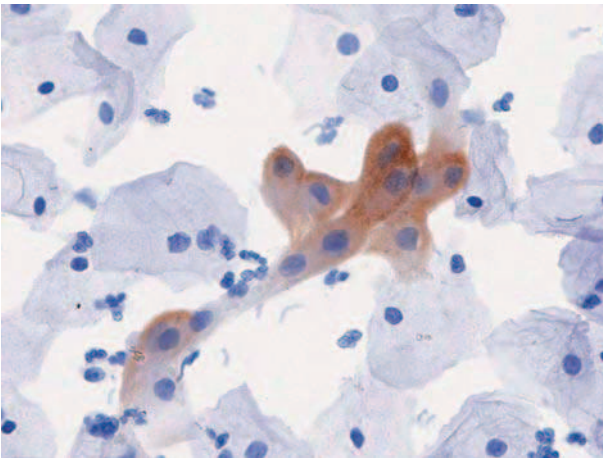


Fig. 2 - Frottis sans anomalie suspecte de malignité. Détection immunocytochimique de la p16. Il existe un marquage du cytoplasme de quelques cellules parabasales maturationnelles (IHC, obj. x40).

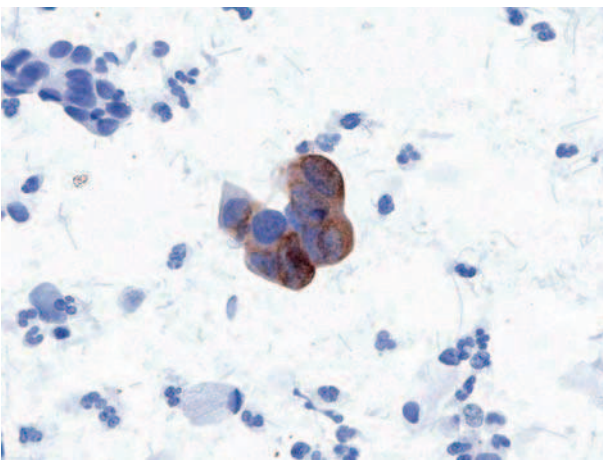


Fig. 3 - Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade. Détection immunocytochimique de la p16. Le cytoplasme et les noyaux des cellules basales anormales sont marqués par la p16 (IHC, obj. x40).

Détection immunocytochimique couplée p16/Ki-67

• Principe

La détection immunocytochimique de la p16 demande une **analyse morphologique des cellules marquées** qui reste subjective et s'accompagne d'une variabilité inter-observateur. Pour contourner cet obstacle, la détection couplée de la p16 et du Ki-67 dans une même cellule, a été proposée. Ce double marquage dans une même cellule identifie une dérégulation

du cycle cellulaire par l'inactivation de pRb dans une cellule en prolifération, ce mécanisme résultant de l'expression de l'E7 d'un HR-HPV.

Ce double marquage permet donc de sélectionner les cellules anormales de manière plus spécifique que le marquage isolé de la p16 et ne nécessite pas d'analyse morphologique. Un résultat est considéré comme positif seulement quand une cellule contient un noyau marqué par le Ki-67 et un cytoplasme marqué par la p16 (fig. 4).

• Résultats

• Sélection des ASC-US et LSIL

La détection de p16/Ki-67 a été effectuée sur le matériel résiduel de **776 frottis en milieu liquide** qui avaient été utilisés pour détecter la p16 après un diagnostic d'ASC-US (n = 361) et de LSIL (n = 415).

La sensibilité obtenue a été de 92% après un diagnostic d'ASC-US et de 94% après un diagnostic de LSIL. La spécificité a été de 81% et 68%, respectivement. Comme attendu, cette spécificité du couple p16/Ki-67 est, meilleure que celle de la p16 isolée, en gardant la même sensibilité. Ce double marquage p16/Ki-67 permettrait de réduire le nombre de patientes nécessitant une coloscopie non seulement après un diagnostic d'ASC-US mais aussi après un diagnostic de LSIL. Dans ce dernier cas, il donnerait une alternative aux cliniciens pour suivre des patientes qui sont le plus souvent jeunes et éviterait des gestes invasifs sur le col de femmes qui sont en âge de procréer. Il permettrait aussi réduire le coût de la prise en charge de ces diagnostics et l'anxiété des patientes.

• Dépistage primaire

Une étude européenne incluant **27 000 patientes** a analysé la performance de la cytologie, de p16/Ki-67 et du test HPV dans ce contexte.

✦ Femmes de moins de 30 ans

Les résultats préliminaires montrent que chez les femmes de moins de 30 ans, p16/Ki-67 a une **sensibilité plus élevée que la cytologie** (92% contre 68%) pour détecter les CIN2+ avec une **spécificité comparable** (92% contre 93%).

Le test HPV positif n'a pas été suivi d'une coloscopie en raison de sa faible spécificité dans cette tranche d'âge.

✦ Femmes de plus de 30 ans

Chez les femmes de plus de 30 ans, la détection immunocytochimique couplée de p16/Ki-67 a une **sensibilité plus élevée que la cytologie** (88% contre 65%) mais **inférieure au test HPV** (96%).

Par contre, la **spécificité** de p16/Ki-67 est **supérieure au test HPV** (96% contre 93%) et **identique** celle de la cytologie.

Si cette approche de la détection couplée de p16/Ki-67 par immunocytochimie était adoptée en dépistage primaire, elle pourrait être faite quel que soit l'âge de la patiente.

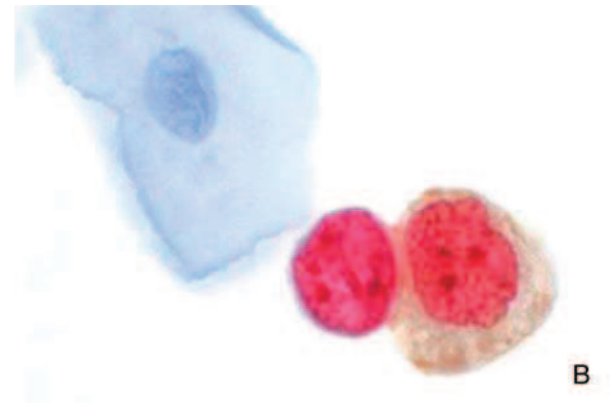
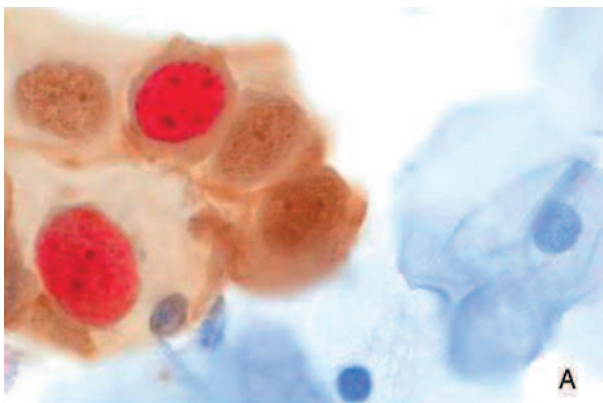


Fig. 4 (A et B) - Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade. Détection immunocytochimique de p16/Ki-67. Le Ki-67 est détecté dans le noyau et la p16 dans le cytoplasme (IHC, obj. x40).

Elle ne nécessiterait pas une sélection des cas positifs par un deuxième test comme pour le test HPV pour choisir les patientes nécessitant une colposcopie.

✧ *Frottis normal avec test HPV positif*

Enfin, la détection immunocytochimique couplée de p16/Ki-67 a été analysée sur le matériel résiduel de frottis normaux avec un test HPV positif dans le cadre d'un dépistage primaire.

La sensibilité et la spécificité de p16/Ki-67 pour le diagnostic d'un CIN2+ ont été 92% et 82%, respectivement.

Conclusion

L'avenir nous dira où se positionnera le frottis couplé à l'utilisation d'un marqueur moléculaire dans le dépistage primaire du cancer du col : comme un outil de dépistage primaire ou en deuxième intention après un test HPV positif. La Haute Autorité de Santé vient de recommander une nouvelle fois le frottis, mais dans un contexte organisé. Dans ces conditions, la détection immunocytochimique couplée de p16/Ki-67 dans des frottis avec un diagnostic d'ASC-US et de LSIL aurait toute sa place pour sélectionner les patientes à adresser en colposcopie.

Conflit d'intérêt potentiel : Christine Bergeron a été co-investigateur dans l'étude de Denton et coll 2010.

	p16/Ki-67		HPV	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
ASC-US*1	92%	81%	91%	36%
LSIL**1	94%	68%	96%	19%
Dépistage primaire < 30 ans ²	92%	92%	-	-
Dépistage primaire > 30 ans ²	88%	96%	96%	93%
HPV positif et cytologie négative ³	92%	82%	-	-

*Atypies malpighiennes de signification indéterminée
 **Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade
 1. Schmidt et coll. 2011 ; 2. Bergeron et coll. 2010 ; 3. Petry et coll. 2011

Tableau - Sensibilité et spécificité comparées de la détection immunocytochimique p16/Ki-67 et du test HPV après un diagnostic d'ASC-US et de LSIL et en dépistage primaire avant et après 30 ans pour diagnostiquer une néoplasie intra-épithéliale cervicale de haut grade (CIN2+).

BIBLIOGRAPHIE

Arbyn M, Buntinx F, van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsh P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**(4):280-93.

Bergeron C, Schmidt D, Ikenberg H, Ridder R. High sensitivity and high specificity of p16/Ki-67 dual-stained cytology for high-grade CIN-results from screening and triage trials in over 28,000 women. *Cancer Cytopathol* 2010; **118**(5):305-6.

Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, del Mistro A, Gillio-Tos A, Giorgio-Rossi P, Pontenani G, Rosso S, Sani C, Sintoni C, Segnan N, Zorzi M, Cuzick J, Rizzolo R, Ronco G. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2008; **9**(10):937-45.

Denton K, Bergeron C, Klement P, Trunk T, Keller T, Ridder R; European CINtec Cytology Study Group. The sensitivity and specificity of p16INK4a cytology versus HPV testing for detecting High-Grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL Pap cytology results. *Am J Clin Pathol* 2010; **134** (1):12-21.

Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, von Knebbel Doeberitz M. Overexpression of p16INK4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001; **92**(2):276-84.

Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Lüthge A, Bergeron C, Kommos F, Löning T, Ordi J, Regauer S, Ridder R. Triage of Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 dual-stained cytology. *Gynecol Oncol* 2011; **121**(3):505-9.

Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R; for the European CINtec Cytology Study Group. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: Results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study (EEMAPS). *Cancer Cytopathol* 2011; **119**(3):158-66.

LA LIGNE DE JONCTION

Une partie de cache-cache ?

Jacques MARCHETTA
CHU ANGERS – NANTES – TOURS

Observer la jonction pavimento-cylindrique est certainement la pierre angulaire de la qualité d'une colposcopie. Mieux encore, son observation pertinente influence en tout premier lieu la contribution de l'examen colposcopique dans les décisions thérapeutiques et dans la qualité du suivi post-traitement. Après une revue de l'évolution dans les terminologies, nous aborderons les quelques difficultés qui se présentent au colposcopiste pour analyser cette ligne fétiche s'il en est ...

Place de la ligne de jonction dans l'histoire de la colposcopie :

L'importance de la jonction est croissante avec le temps lorsqu'on analyse la place que celle-ci occupe dans les différentes terminologies, française et internationale.

- **la terminologie de la SFCPCV** éditée en 1983, ne donne pas une place vraiment prépondérante à l'observation de la jonction qui n'est présente que brièvement dans le dernier chapitre : « pour toutes rubriques peut s'ajouter jonction visible ou jonction non visible » il n'y a pas de nuances, ni d'ailleurs de précision sur l'importance d'observer ou non cette jonction vis-à-vis de la pertinence de l'examen colposcopique.

- **la terminologie de l'IFCPC** (Fédération Internationale de Colposcopie) est plus loquace et plus évolutive en matière de jonction. D'emblée sa valeur est majorée. Dans la formulation de cette terminologie à Rome en 1990, apparaît la notion, en matière de colposcopie, « d'examen non satisfaisant » si la jonction squamo-cylindrique est « non visible ». Ainsi, la valeur contributive ou non d'une colposcopie devient « ligne de jonction dépendante »

Cette terminologie est révisée à Barcelone en 2002 avec une analyse affinée de la jonction. En fait, c'est la « zone de transformation » qui est définie selon 3 situations :

- **ZT1** : totalement exocervicale, totalement visible
- **ZT 2** : a une composante endocervicale, mais totalement visible
- **ZT 3** : a une composante endocervicale, non totalement visible

La terminologie de l'IFCPC fait bien la différence, dans son 1^{er} chapitre intitulé « évaluation générale », entre ces 3 situations de la zone de transformation et en parallèle les caractères de la ligne de jonction : entièrement visible, partiellement visible, non visible.

En fait, à y réfléchir, la disposition de la ZT et celle de la ligne de jonction sont intimement liées et même totalement correspondantes (par exemple, si la ZT est de type 1 c'est que la ligne de jonction est repérable sur toute sa distance).

Puisque nous parlons de terminologie, soulignons que la terminologie IFCPC revue à Rio en 2011 ne parle plus de « colposcopie non satisfaisante ». Il est question que de « colposcopie adéquate » mais sans rapport avec la visibilité de la ligne de jonction.

Analyse colposcopique de la jonction :

Malgré les apparences, il apparaît bien difficile de systématiser rigoureusement les trois situations que nous venons d'évoquer notamment sur le plan de la pratique colposcopique. Pièges et difficultés sont plutôt à l'ordre du jour :

- 1- Certaines parties de la ligne peuvent rester incertaines à définir.
- 2- La ligne est parfois trop festonnée pour être bien précisément suivie.
- 3- La « métaplasie in situ » génère une zone ambiguë entre épithélium malpighien et épithélium cylindrique.
- 4- Il en est de même des aspects de métaplasie en évolution, la « ligne » devenant plutôt « zone » de jonction.
- 5- Une alternance cylindrique-malpighien brouille volontiers les cartes pour un suivi rigoureux.
- 6- La confusion cylindrique-malpighien peut exister au niveau d'une zone rouge parfois confondue en première approche avec un ectropion.
- 7- Il est parfois des maturations « illogiques ». Le front d'avancée métaplasique peut être mature alors que la zone en retrait ne l'est pas encore.
- 8- Enfin le col post-traitement peut cumuler un maximum de difficultés, d'une part en raison d'une maturation anarchique des zones cicatricielles, d'autre part en raison d'un aspect de « fausse papille » au niveau de la partie centrale du col (aspect hypertrophique acidophile mais iode positif signifiant que l'épithélium est bien malpighien).

La jonction et les zones pathologiques :

Pour compléter cet exposé, il est intéressant d'évoquer de nouvelles descriptions concernant les bordures de zones pathologiques avec de nouveaux signes colposcopiques. En effet, lorsqu'une zone est anormale, sa limite interne « remplace » la jonction physiologique à partir de laquelle la pathologie a débutée :

- Le « **ridge sign** » ou signe de la crête : la bordure interne de la zone pathologique prend un aspect épais et abrupt. Une biopsie à ce niveau retrouve une pathologie de haut grade à 97% des cas (Vercellino and all, Obstet Gynecol 2013)

-La « inner border line » ou ligne de bordure interne : c'est la délimitation à l'intérieur d'une zone acidophile iode négative, d'une zone plus interne d'acidophilie plus dense et de iodio-négativité plus marquée jaune paille. Cette zone plus centrale ainsi délimitée par cette jonction interne correspond à une CIN 3 dans 98% des cas (Vercellino) alors que la zone périphérique correspond à une CIN 1 voire même à une simple métaplasie. L'intérêt de cette notion est importante lors du temps thérapeutique, un opérateur non rompu à la colposcopie risquant de réaliser une conisation trop large s'il prend pour limite la bordure externe iode négative et non la « inner border line ».

Conclusion

Jonction physiologie ou jonction pathologique, c'est la délimitation entre deux épithéliums qui reste un temps fort de la colposcopie dont les critères de qualité sont valorisés par la Charte aussi bien dans son volet diagnostique que son volet thérapeutique.

Les différents tests HPV

Jean-Luc Prétet, David Guenat, Didier Riethmuller, Christiane Mouglin

Univ Franche-Comte, EA 3181, FED4234 et CHRU de Besançon, F-25000 Besançon, France

Depuis une dizaine d'années de très nombreux tests HPV ont été développés. Ces tests sont basés pour l'essentiel sur des techniques d'hybridation moléculaire visant à mettre en évidence l'ADN viral et plus rarement les ARN viraux.

Sur le plan technique, ces tests diffèrent par le spectre des génotypes d'HPV recherchés (HPV haut risque et/ou HPV bas risque), par le format de détection (détection d'un groupe d'HPV sans génotypage, génotypage partiel, génotypage complet), par la nature de la cible recherchée (ADN ou ARN, région du génome ciblé, caractéristiques des amorces utilisées) et enfin par la méthode de détection/révélation (amplification de signal, amplification de cible suivie ou non d'hybridation inverse, révélation chromogénique, fluorescente ou chimioluminescente).

Sur le plan analytique, les performances des tests HPV sont caractérisées par leur sensibilité définie comme la limite de détection qui équivaut à la plus petite quantité d'HPV pouvant être détectée avec précision et leur spécificité qui est la capacité de la technique à détecter uniquement la cible recherchée. Il est nécessaire que ces performances soient maximales pour pouvoir établir un diagnostic virologique. Les tests les plus performants sont particulièrement intéressants pour mener des études épidémiologiques.

Sur le plan clinique, les performances des tests HPV en terme de sensibilité (capacité du test à donner un résultat positif chez un sujet malade, c'est à dire présentant une lésion de haut grade du col de l'utérus) et de spécificité (capacité du teste à donner un résultat négatif chez un sujet non malade) doivent être évaluées et atteindre des valeurs optimales. Ceci est un pré-requis, en particulier si l'on souhaite se servir du résultat du test pour le dépistage des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus mais peu d'entre eux bénéficient d'une validation de ces performances.

La réalisation de tout test de biologie médicale est dorénavant soumise à une accréditation selon la norme ISO 15189. Cette norme, qui impose une vérification sur site des performances analytiques annoncées par le fournisseur, permet en outre de s'assurer de la qualité du résultat du test HPV qui détermine ensuite la prise en charge optimale de la patiente.

Comment annoncer un test HPV positif ?

(Pia de Reilhac – Nantes)

Un test HPV positif ne peut être annoncé « tout seul » La patiente doit savoir avant de faire pratiquer ce test, le pourquoi de la demande et surtout à quoi cela va servir ?

Pour le médecin, nous avons tous appris : qu'avant de demander un examen complémentaire, il faut se poser la question : « A quoi cela va me servir pour continuer à suivre et à traiter mon patient ? » et pour continuer dans cette voie, il faut que la réponse soit significative.

En France, la seule possibilité de remboursement du test HPV est le Frottis ASC-US d'après la recommandation HAS, et peut-être en post thérapeutique d'après les recommandations du CNGOF (examen non remboursé).

Ce préambule impose d'avoir expliqué à la patiente le pourquoi des frottis, car certaines le demandent encore, c'est pour la recherche des cellules précancéreuses et cancéreuses et sur quelle conduite à tenir cela peut déboucher, suivant les résultats normaux ou anormaux de ces frottis.

Vis-à-vis des frottis anormaux, la place du virus, cela fait donc partie des IST, mais quand l'ai-je attrapé ? qui me l'a donné ? suis-je contagieuse ? et la maternité : aurai-je des enfants ?

Il faudra répondre à toutes ces questions et à beaucoup d'autres pour maintenir le lien de suivi indispensable avec

notre patiente dans une confiance mutuelle en ce qui concerne la suite de la prise en charge...

L'HPV est un marqueur de l'activité sexuelle ; 70 % des femmes sexuellement actives seront infectées au cours de leur vie. Le pic de l'incidence d'HPV est chez les adolescents et chez les jeunes adultes.

L'infection à HPV ne veut pas dire lésion. L'infection à HPV régresse chez la plupart des femmes en un temps plus ou moins long ...C'est la persistance qui peut entraîner l'évolution ...

Le résultat HPV à bas risque ou à haut risque oncogène ?

Il y en a à peu près 125 : « les bons » « les brutes » et « les truands » La majorité des patientes, grâce à leur immunité personnelle, va s'en débarrasser, d'autres en raison d'un déficit de leur immunité ou d'autres facteurs concomitants vont garder ce même virus et au fil du temps une lésion va s'installer et peut-être progresser, mais on a le temps...

Si l'on prend appui sur l'étude de Khan : taux d'incidence cumulée de CIN3+ à 10 ans chez les porteuses HPV16 :17,2% pour les HPV18 : 13,6% ; et 3% pour les HPV+ mais non HPV16 ni 18.

Il faudra donc rassurer, mais bien faire comprendre le pourquoi de la surveillance, en terme clair et compréhensible par la patiente suivant son degré d'anxiété, lui faire

reformuler sans aucun à priori ses questions et sa bonne compréhension de la stratégie mise en place...

On peut aborder les cofacteurs de risque de cancer du col de l'utérus (tabac ; IST ; pilule ; multi partenaires...) et prodiguer quelques conseils...

Résultat après ASC-US aux frottis : HPV à bas risque : rassurer la patiente et lui proposer de nouveaux frottis à 1an en lui faisant comprendre que le suivi est important , qu'elle va sûrement s'en débarrasser toute seule, mais que nous devons avoir confirmation de cette disparition, avant de la remettre dans le circuit habituel de dépistage.

Résultat après ASC-US aux frottis : HPV à haut risque : rassurer la patiente et lui expliquer la colposcopie que l'on va faire : c'est un examen plus approfondi du col utérin avec une grosse loupe, tout en mettant différents produits qui vont servir de réactifs. Si une anomalie est découverte, une biopsie sera faite et de là dépendra la conduite à tenir... Lui expliquer que nous pourrions avoir différents grades (CIN1, CIN2, CIN3)

Mais surtout, si la femme est jeune, rassurer, mais ne pas la perdre de vue, il n'y a pas d'urgence... S'il y a un acte technique, à la suite de la biopsie, ce sera dans la plupart des cas une conisation, lui expliquer le geste, mais dès maintenant, lui expliquer qu'on enlève la lésion, mais pas le virus et que même après une surveillance s'imposera... mais pas trop vite étant donné la clearance du virus (fcu ou test HPV, pas avant 6 mois)

Il faut toujours éclairer notre patiente sur les raisons médicales de notre proposition diagnostique, puis thérapeutique. Cela nous permet de garder la confiance de notre patiente en lui donnant des explications simples, compréhensibles et vraies. Obtenir ainsi l'adhésion de la patiente pour la surveillance, pour les traitements...

Toujours la rassurer, ne jamais la perdre de vue, mais il n'y a jamais d'urgence....

Utilisation de la vision colposcopique directe au bloc opératoire : enquête nationale de pratique

Auteurs : Laure Einaudi, Léon Boubli, Xavier Carcopino

Objectifs : Evaluer comment les Gynécologues Obstétriciens (GO) français réalisent leurs conisations et quel usage ils font de la colposcopie pour guider leur geste.

Matériels et méthodes : Enquête nationale par questionnaire anonyme en ligne auprès des Gynécologues Obstétriciens (GO) français.

Résultats : Sur 396 réponses obtenues, 275 (69,3 %) GO ont répondu ne pas utiliser la colposcopie au bloc opératoire. Parmi les 120 GO ayant répondu utiliser la colposcopie au bloc opératoire, 67 (16,9 %) réalisaient la conisation sous contrôle visuel immédiatement après une colposcopie et 52 (13,8 %) réalisaient leurs conisation sous contrôle colposcopique direct. Seuls le nombre de colposcopies et de conisations réalisées chaque mois avait une influence significative sur la probabilité d'utiliser la colposcopie pour guider le geste. La pratique de plus de 30 colposcopies par mois augmentait de façon significative la pratique des conisations immédiatement après une colposcopie (AOR : 3,3, IC à 95 % : 1,5 - 7,2 ; p=0,002) et sous vision colposcopique directe (AOR : 2,1 ; IC à 95 % : 1,08 - 4,3 ; p=0,031). La pratique de plus de 5 conisations par mois augmentait de façon significative la probabilité de réaliser la conisation immédiatement après une colposcopie (AOR : 3 ; IC à 95 % : 1,4 - 6,5 ; p=0,004) et sous contrôle colposcopique direct (AOR : 3 ; IC à 95 % : 1,5 - 5,9 ; p=0,001).

Conclusion : Seule une minorité des GO français utilise la colposcopie au bloc opératoire pour guider leurs conisations. Cette pratique semble être influencée par le nombre de colposcopies et de conisations qu'ils réalisent chaque mois.

D. Kottler¹, O. Aynaud¹, F. Plantier², C. Bergeron³, F. Rozenberg⁴, N. Dupin¹

¹Dermatologie, ²Anatomopathologie, ³Virologie, Hôpital Cochin, Paris, France

²Anatomopathologie, Cerba, Cergy-Pontoise, France Maladies infectieuses,

Devons-nous faire un examen anoscopique à toutes nos patientes consultant pour lésions anogénitales induite par l'HPV ?

Introduction : Les infections anogénitales liées au papillomavirus humain (PVH) sont des motifs de consultation courant en dermatologie et gynécologie. L'examen par anoscopie du canal anal n'est quasiment jamais effectué. Pourtant, l'infection par PVH est une infection locorégionale et l'incidence du cancer du canal anal est en augmentation.

Matériels et méthodes : Dans cette étude prospective, 93 patientes présentant des lésions anogénitales induites par PVH (condylomes ou NIE) étaient incluses entre le 01 janvier et le 31 septembre 2013. Un examen anoscopique et deux frottis anaux étaient réalisés pour examen cytologique et génotypage PVH. Les données démographiques (âge, tabac, immunodépression, rapport ano-génitaux, nombre de partenaires, antécédents d'infection à PVH, résultat du dernier frottis cervical) étaient collectés. La présence de lésions extra et intra-canalaires anales étaient notée. Chez 10 femmes infectées par le PVH-16, une recherche d'intégration du génome viral dans le génome cellulaire des patientes était effectuée.

Résultats : Dix-neuf patientes (32%) avaient une localisation vulvaire ou périnéale isolée (dont 6 NIE), 10 une atteinte péri anale isolée (1NIE) et 29 une atteinte mixte (49%). Des lésions intra-canalaires étaient notées respectivement dans 32, 38 et 30%. La prévalence de l'infection anale par PVH était de 73% (43/59) avec dans 65% un PVH oncogène et dans 37% avec plus de 2 PVH. Dix femmes (23%) étaient infectées par le PVH oncogène 16, qui était intégré dans le génome des cellules anales dans 30%. Dans 15% des cas le frottis anal était anormal et 5 NIE anales ont pu être diagnostiquées. Les facteurs associés au risque d'infection anale par PVH étaient l'âge du premier rapport sexuel, les rapports anogénitaux. Les facteurs associés à des lésions anales (frottis ou histologique) était la présence d'un PVH oncogène, d'une infection multiple à PVH.

Discussion : Les femmes consultant pour lésions anogénitales induites par l'infection par PVH doivent bénéficier d'un dépistage des lésions endocanalaire. L'examen de la marge anale n'est pas suffisant puisque des lésions endocanalaire peuvent exister même en l'absence de lésions péri anales. Les performances des techniques moins invasives telles que le frottis anal ou la détection de PVH oncogène reste à évaluer.

Conclusion : l'infection par PVH est une infection locorégionale qui nécessite une inspection de l'ensemble de la sphère anogénitales. Le risque de NIE anale chez les patientes consultant pour condylomes ou NIE génitale n'est pas négligeable et doit être faire pratiquer un dépistage du canal anal.

CIN et Grossesse

à propos de 100 cas en série continue au CHU d'Amiens

Résumé :

Introduction : Les lésions pré invasives et invasives du col de l'utérus touche des femmes jeunes dont environ 30 % sont en âge de procréer. En France, afin de sensibiliser ces femmes au dépistage et d'améliorer la couverture du dépistage, le législateur a proposé en 2010 de rendre obligatoire la proposition de réalisation du frottis pendant la grossesse. Nous avons étudié en série continue une population de 100 patientes présentant une pathologie cervicale et menant un grossesse.

Objectifs : Connaître les indications du frottis et les modalités du diagnostic des CIN durant la grossesse. Soulever les difficultés de l'interprétation cytologique et colposcopique. Etudier l'évolution naturelle des lésions précancéreuses en cours de grossesse afin de proposer une attitude devant tous frottis et lésions de CIN découvert durant celle-ci.

Matériel et Méthodes : Au travers d'une étude rétrospective reposant sur 100 cas de CIN découverts au décours de la grossesse et suivis au CHU d'Amiens, nous avons observés leur histoire cytologique, la corrélation colpo-histologique durant la grossesse et le post-partum. Enfin nous avons étudié leur profil évolutif durant ces deux périodes.

Résultats : 26,5% de nos patientes ont bénéficié de leur tout premier dépistage durant la grossesse. Chaque frottis anormal induisait la réalisation d'un examen colposcopique et d'une biopsie dirigée par l'un de nos colposcopistes référent. La concordance colpo-histologique était observée dans 92,8% des cas. Une surveillance rapprochée durant la grossesse a permis d'objectiver 94,6% de stabilité des lésions au 7 e mois.

Une nouvelle exploration colpo-histologique dans le post-partum mettait en évidence une stabilité des lésions dans 80 % des cas. Seules 5% des lésions avait progressé (passage de CIN1 à 2 ou de CIN2 à 3) et une seule lésion diagnostiquée CIN3 en début de grossesse était un cancer micro invasif (Ia1) lors de la réévaluation dans le post partum. On observait enfin 15 % de régression totale des lésions.

La plupart des lésions précancéreuses dépistées pendant la grossesse restant stables, une attitude conservatrice est de rigueur. Ce n'est pas le cas de l'invasion d'où la nécessité d'une expertise colposcopique est essentielle et sans doute assez difficile.

Conclusion : L'examen prénatal constitue un moment privilégié d'information et de sensibilisation des femmes à l'intérêt d'un dépistage par frottis cervico-utérin. Celui-ci doit être pratiqué au plus tard au premier trimestre de la grossesse dans le respect des recommandations concernant l'âge de la patiente et l'antériorité du frottis.

Tous frottis pathologique induit la réalisation d'une colposcopie dont l'objectif principal est d'exclure l'invasion. La relative stabilité lésionnelle permet une simple surveillance pendant la grossesse. Une réévaluation dans le post-partum est cependant nécessaire. Elle n'induit de traitement que devant une lésion de haut grade persistante.

Mots clés :

Néoplasie intraépithéliale cervicale, tumeur du col de l'utérus, dépistage systématique, grossesse, colposcopie, conisation, Papillomaviridae.

Les limites des données de l'Assurance Maladie pour l'étude de la vaccination anti-HPV : résultats de la cohorte vaccinale de l'Association EVE

DELARUE-FRIEDEL E. ¹, FENDER M. ¹, BALDAUF J.J. ²

¹ Association EVE – 69 route du Rhin – 67400 ILLKIRCH France

² Hôpital de Hautepierre – Gynécologie Obstétrique – 67098 STRASBOURG CEDEX France

Introduction

En France la vaccination anti-HPV est recommandée pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans inclus. L'Association EVE qui gère le programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en Alsace a débuté l'enregistrement d'une cohorte des jeunes femmes alsaciennes vaccinées depuis juin 2009 afin d'évaluer l'efficacité de la vaccination et d'optimiser, sur la base des résultats observés, le dispositif vaccinal tel qu'il existe aujourd'hui.

Méthode

Tous les remboursements de vaccins anti-HPV enregistrés par l'Assurance Maladie depuis juin 2009 sont collectés par l'Association EVE pour bâtir une cohorte de jeunes femmes alsaciennes vaccinées. Ces données de remboursement sont validées par les jeunes femmes et/ou les professionnels de santé. Ce projet a reçu l'aval du Comité de Protection des Personnes Grand Est IV, du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Les données de cette cohorte seront croisées avec celles du dépistage et avec les registres des cancers pour déterminer dans les populations vaccinées versus non-vaccinées la participation au dépistage et l'incidence des lésions cervicales viro-induites. Ce projet est cofinancé par l'Institut National du Cancer (INCa), le Cancéropôle Grand-Est et l'Agence Régional de la Santé (ARS) d'Alsace.

Résultats

A ce jour les données de remboursement transmises concernent une cohorte provisoire regroupant 18 456 jeunes femmes vaccinées. Entre 2009 et 2012, les professionnels de santé ont vacciné en majorité les jeunes filles de 14 et 15 ans. Mais la couverture est basse et diminue depuis 2010. En effet, seulement 34,3% des alsaciennes âgées de 16 ans en 2012 ont acheté au moins un vaccin. Au total, 46,0% des jeunes femmes présentent une séquence de remboursements complète et cohérente, mais 89,7% des jeunes femmes contactées en cas de séquence incomplète confirment avoir reçu 3 injections.

La couverture vaccinale est plus importante dans le Bas-Rhin. Analysée par arrondissement, elle varie de 29,5% à 47,8% en apparaissant plus élevée en milieu rural que dans les grandes villes. L'analyse par caisse d'affiliation confirme, dans le Haut-Rhin, un taux de participation des ayants droits MSA plus élevé que pour les

ayants droits CPAM ou RSI ($p < 0,01$). Ces données seront comparées aux données de participation au dépistage.

Conclusion

Cette étude pilote de l'impact réel de la vaccination en population montre que les données de remboursement devront être impérativement validées par une enquête auprès des vaccinées et des médecins vaccinateurs.

Nos premiers résultats montrent une couverture vaccinale faible en Alsace et plus particulièrement en milieu urbain. Notre étude permettra de suivre l'évolution avec précision.