



Quand faut il traiter une CIN2 ?

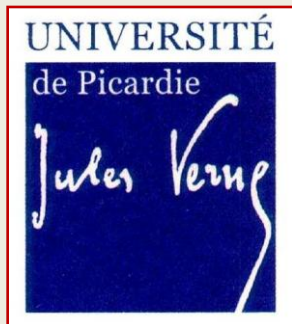
J. Gondry

C. Muszynski, S Lanta, X. Carcopino,

CHU Amiens

Journées Jean Cohen

Paris 2011



Traitement actuel du CIN 2

- **Recommandations de l'ANAES de 2002**
 - CIN 2 et CIN 3 → traitement
 - Conisation +
 - Destruction sous certaines conditions
- **Recommandations américaines de 2006 (ASCCP)**
 - CIN 2 de la femme jeune
 - Surveillance si colposcopie satisfaisante
 - Traitement dans les autres cas

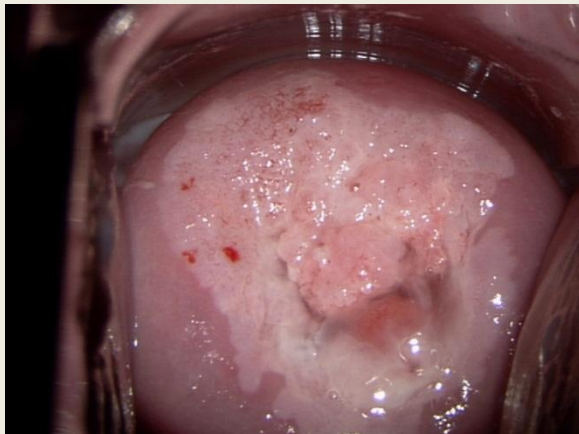
POURQUOI SE POSER LA QUESTION DU TRAITEMENT ?

Pour le traitement

- Risque de progression
- Risque de « perdus de vue »
- Risque de sous-évaluation initiale

Contre le traitement

- Morbidité obstétricale et périnatale des traitements
- Fertilité ?
- Risque de sténose cervicale
- Risque de cancer très faible chez la femme jeune



Qu'est ce qu'une CIN 2 ?

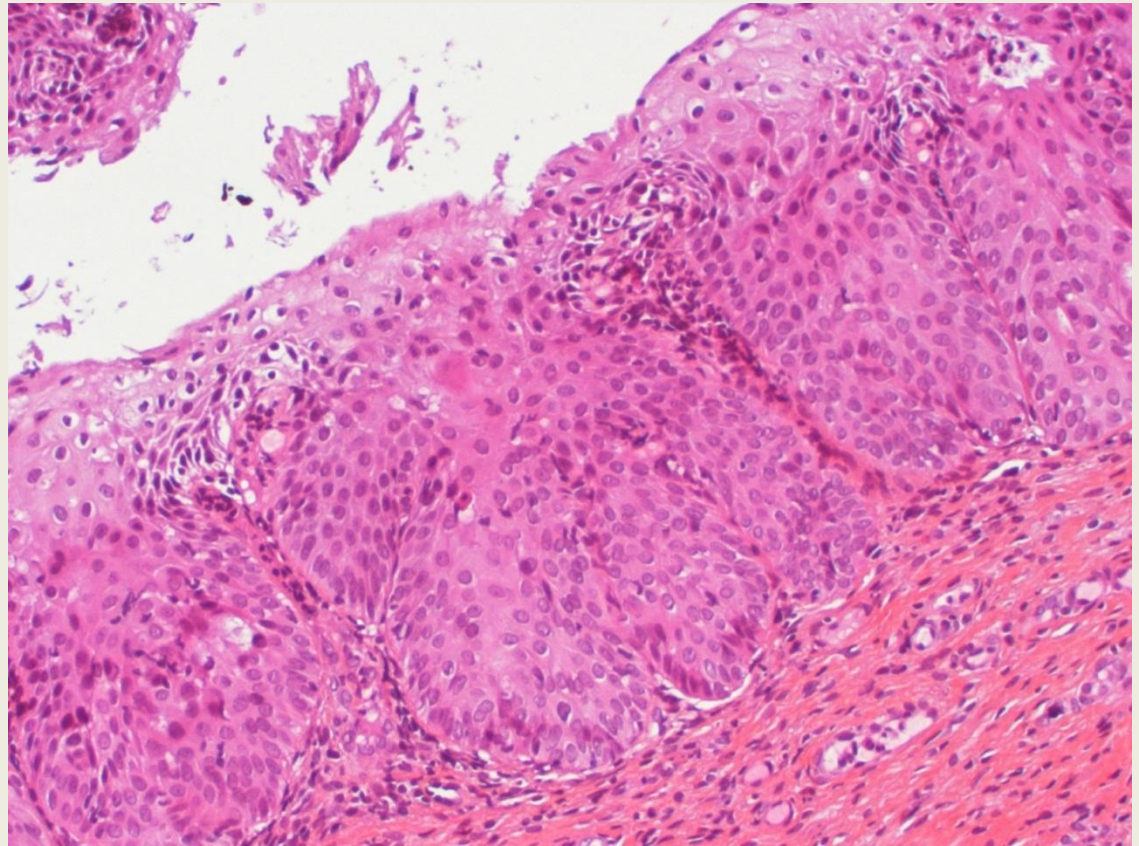
Est-ce une
lésion pré
cancéreuse ?

Est-ce un groupe de
lésions homogènes ?



Définition de la CIN 2

- Richart, 1973
- Perturbations architecturales **des 2/3 de la hauteur** de l'épithélium
- « dysplasie de gravité moyenne »



Reproductibilité du diagnostic

- Reproductibilité inter-observateurs d'une CIN 2 est faible

CIN 1	0.11 (mauvaise)
<u>CIN 2</u>	<u>0.2 (médiocre)</u>
CIN 3	0.52 (modérée)

- Bonne concordance pour distinguer une CIN 1 d'une CIN 3

Robertson et al, J clin pathol, 1989

- Utilisation de la P16 ou du Ki-67 comme aide au diagnostic

P. Tranbaloc, Gynecol Obstet Fertil, 2002

2 groupes de lésions distinctes

- Régressives
 - Bénignes
 - « Bas grade »
- Évolutives
 - Précancéreuses
 - « Haut grade »



CIN 2

groupe de lésions hétérogènes

Histoire naturelle de la CIN 2

suivi de 2 à 7 ans	Régression	Persistance	Progression
CIN 2	43%	35%	CIN3 22% Invasion 5%
CIN 3	32%	56%	12%

Östor, Int. J. Gynaecol. Pathol, 1993

Suivi de 42 mois	Régression	Progression (CIN 3)
CIN 2	39%	17%

Syrjänen, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996

Suivi de 24 mois	Régression chez la femme jeune (< 30 ans)	Progression femme jeune
CIN 2 (ALTS)	40%	quasi nulle (CIN 3) nulle (invasion)

Castle, Obstet Gynecol, 2009

En réalité ...

- les situations ne sont pas toutes identiques.

facteurs pronostiques d'une CIN 2

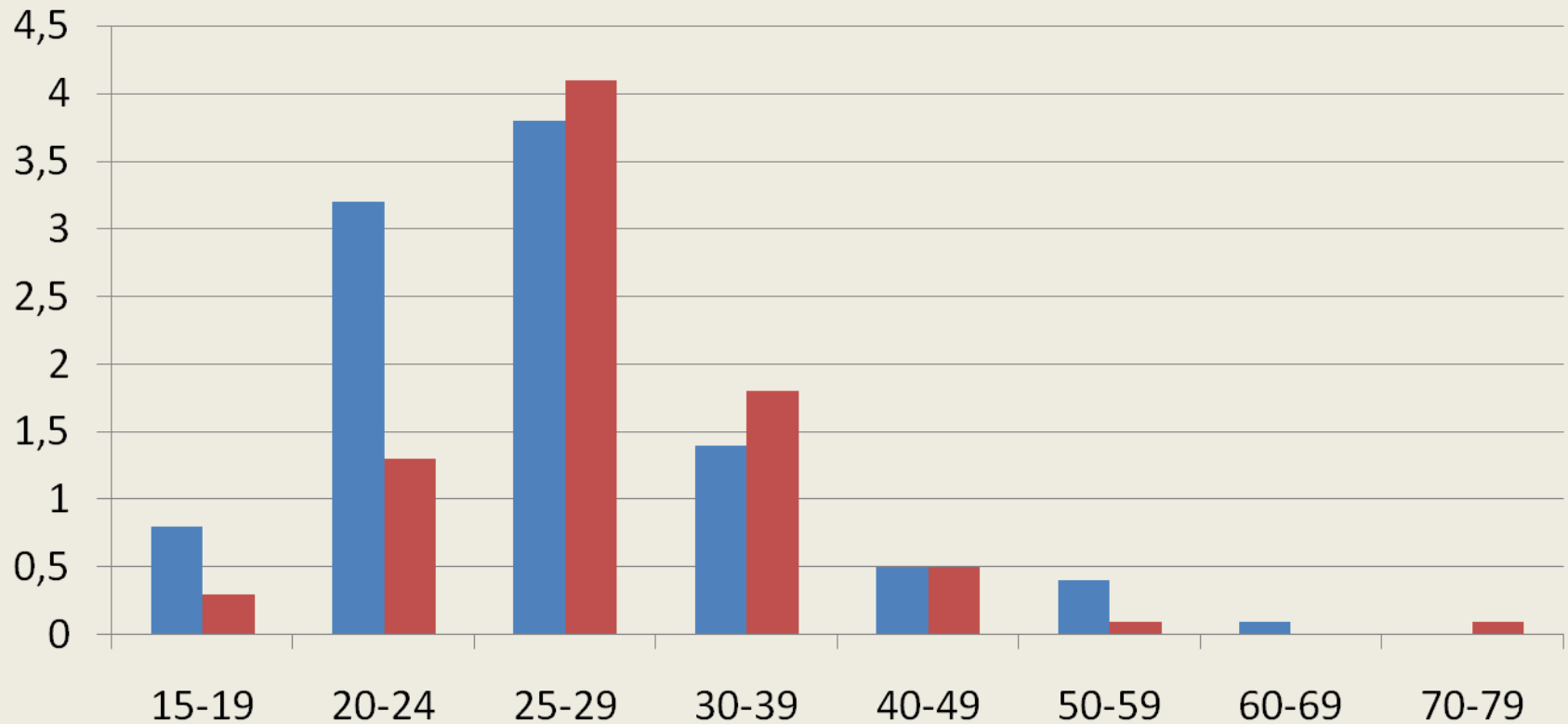
- l'âge de la patiente
- la gravité du frottis
- le type d'HPV
- l'aspect colposcopique

L'AGE

Age

1/1000

Incidence du CIN 2 et CIN 3



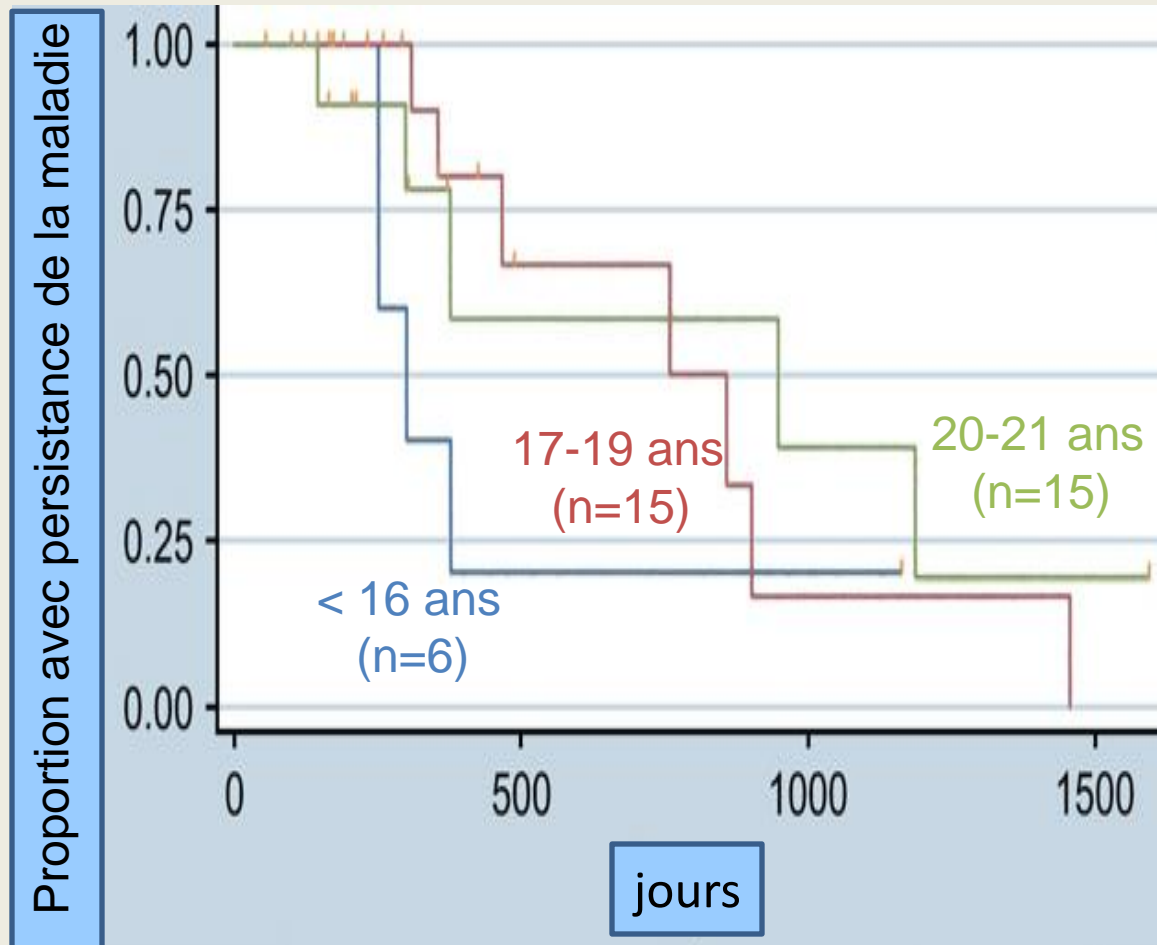
150 052 femmes participant au programme de dépistage (US)

Insinga et al., Am J Obstet Gynecol, 2004.

Régression

Age

- 40 patientes âgées de < 21 ans avec CIN 2 4 (10%) perdues de vue...
- Régression
 - sur 12 mois: 40%
 - sur 24 mois: 60%
 - **sur 36 mois: 75%**



Fuchs, J Pediatr Adolesc Gynecol, 2007

La femme jeune

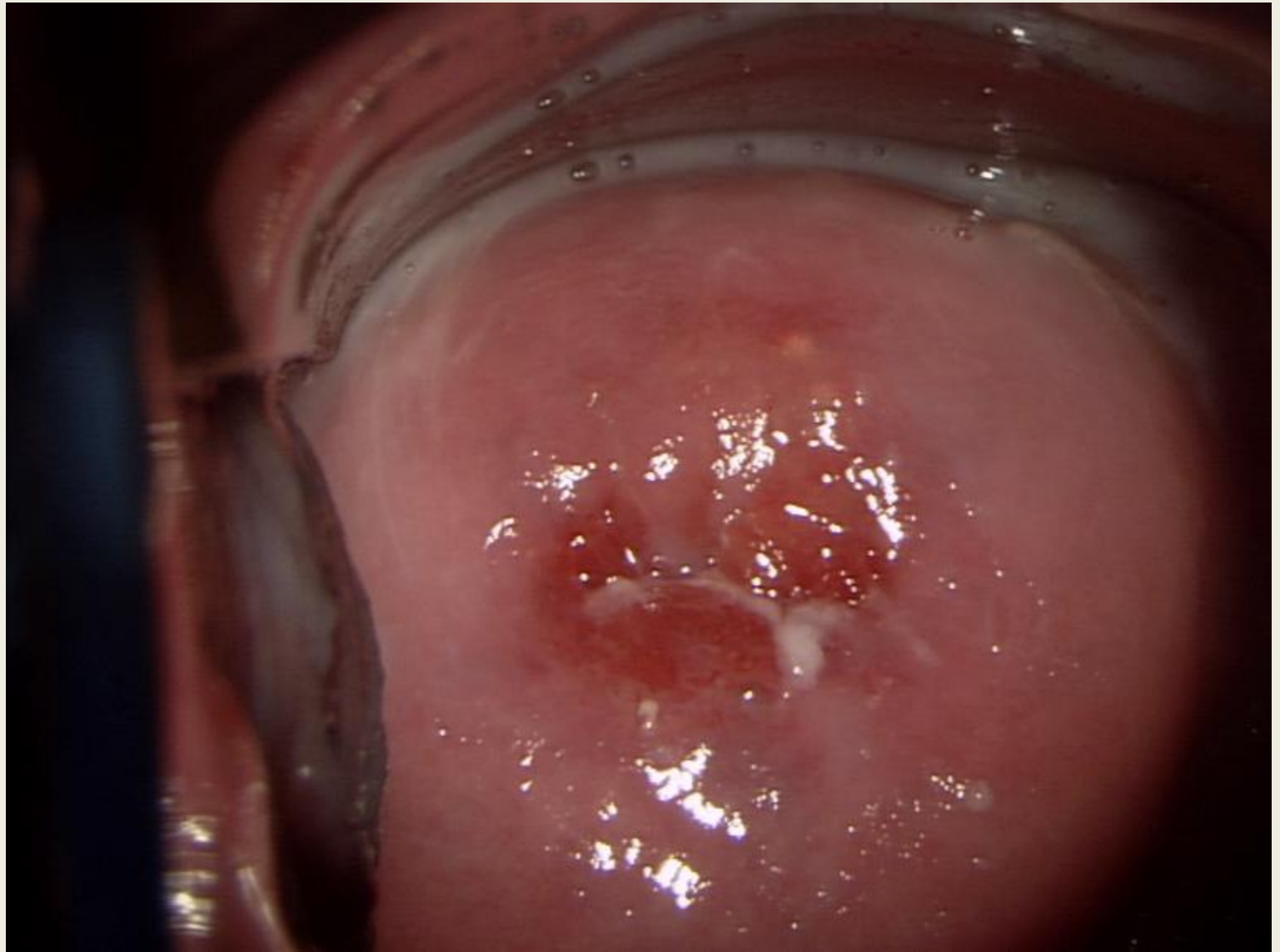
« Primum non nocere »

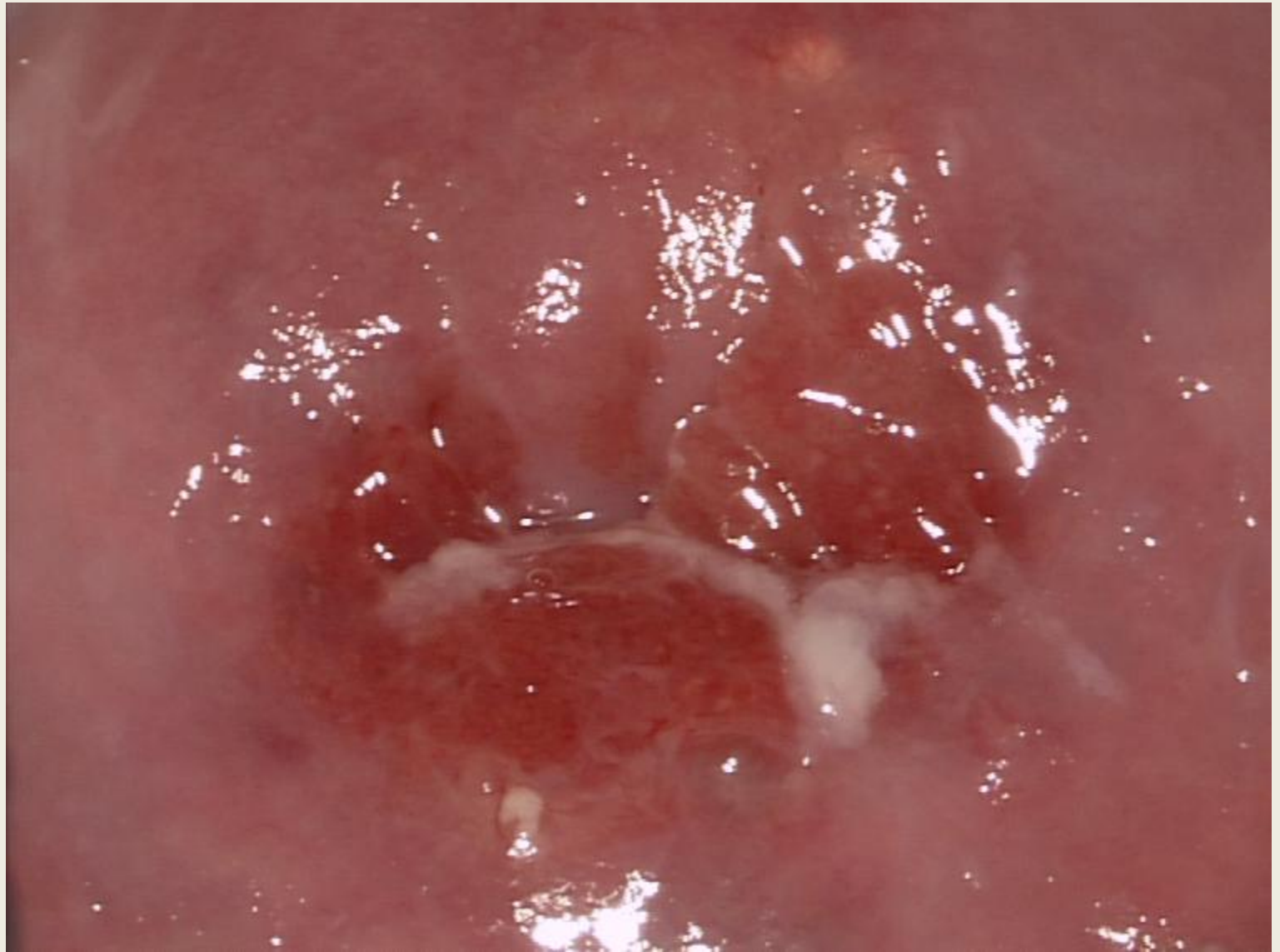
- La guérison spontanée est fréquente
- Les conséquences obstétricales peuvent être dramatiques

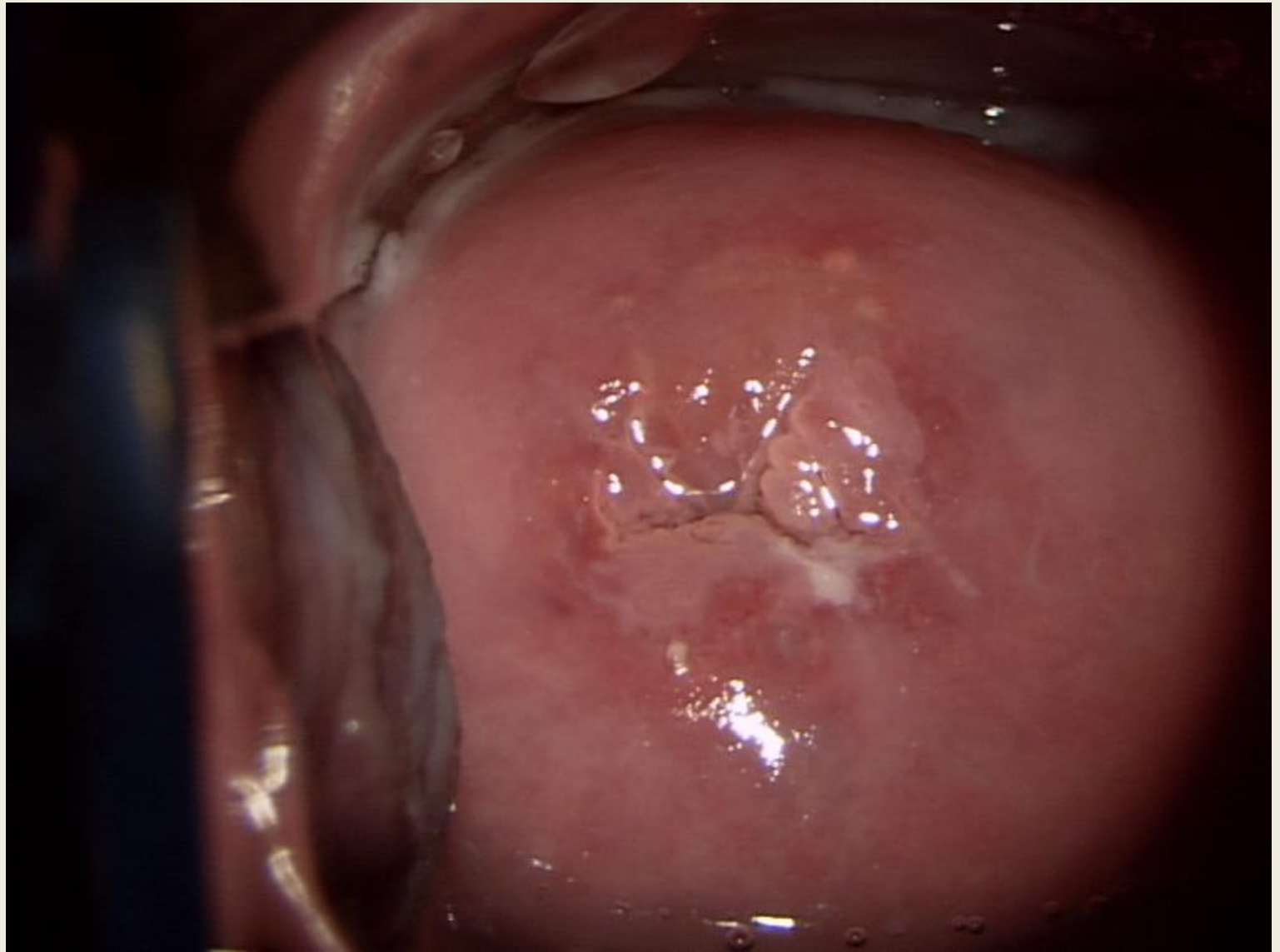
Expectative si concordance cyto-colpo-histo et examen colposcopique satisfaisant

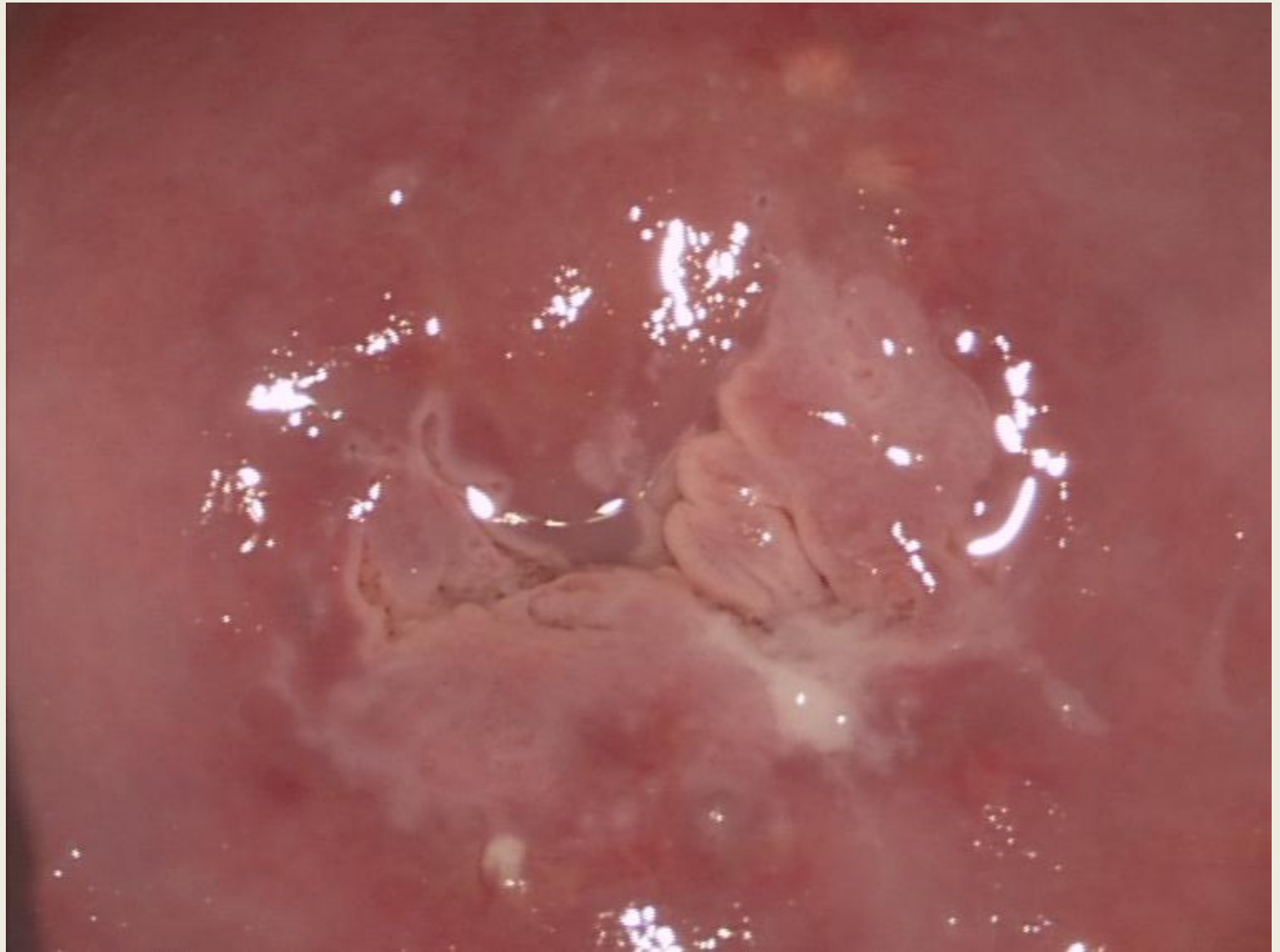
Melle D Fanny

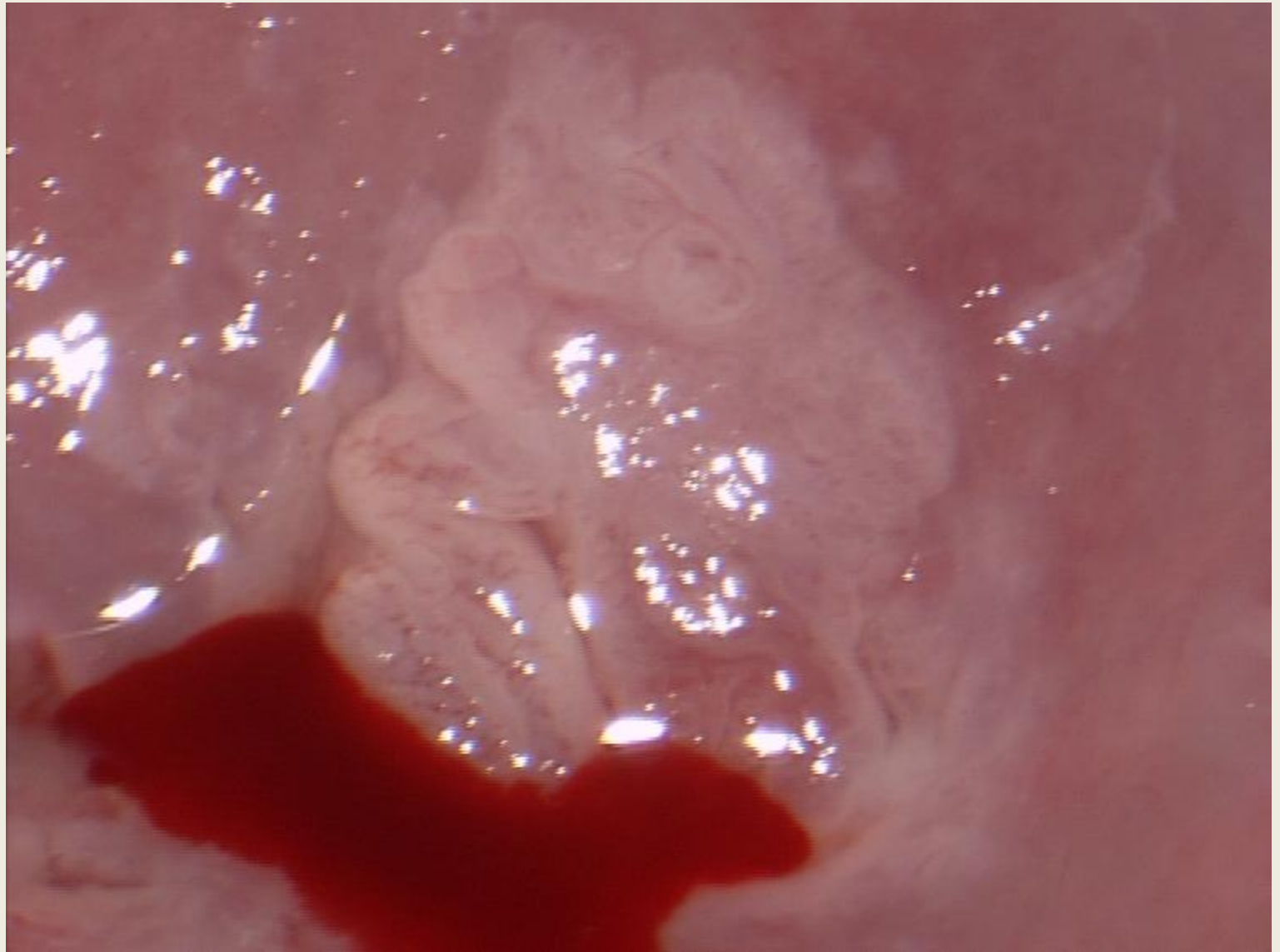
- 23 ans
- Février 2011 FCV : L-SIL
 - Biopsie : CIN2

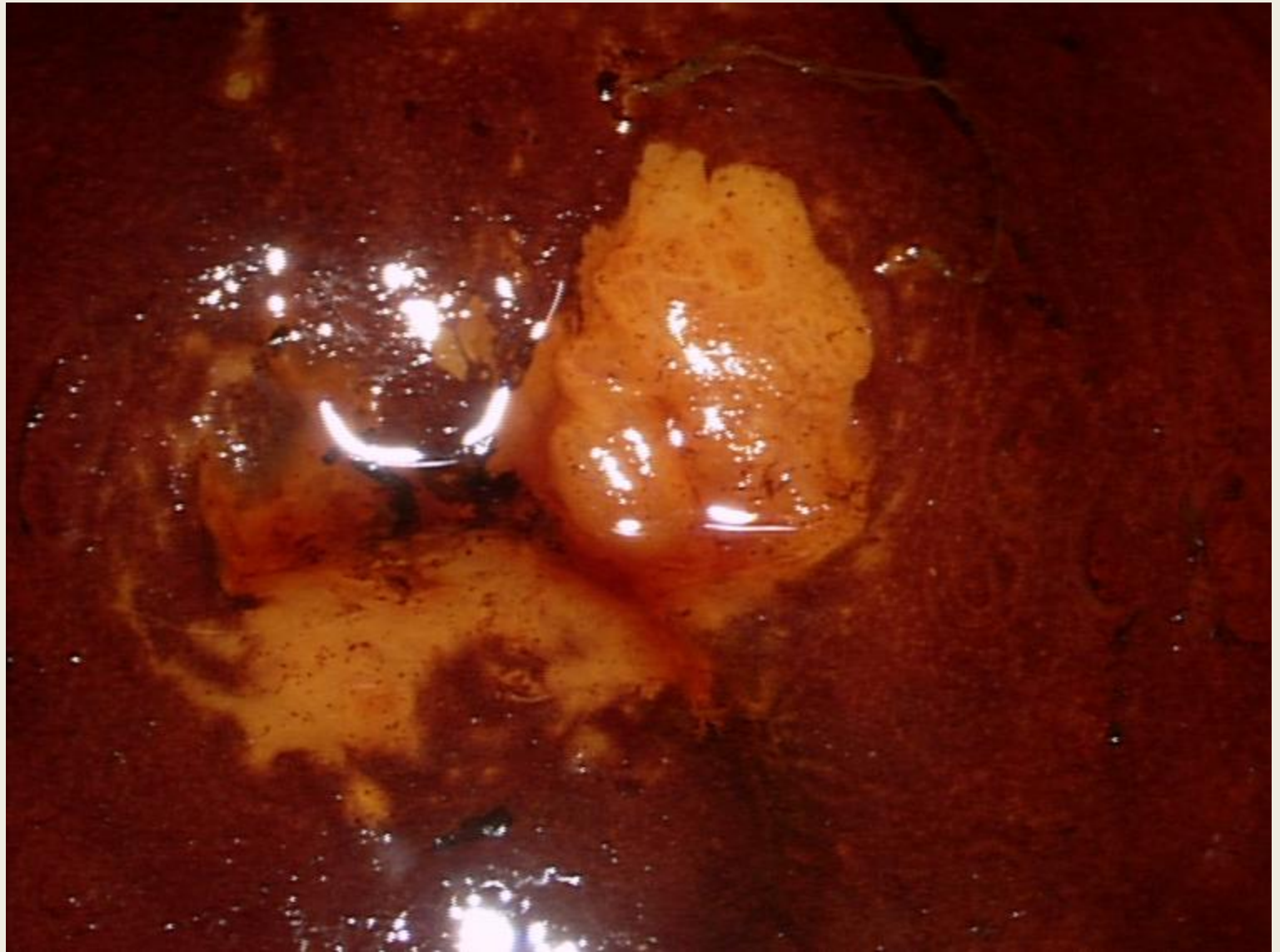






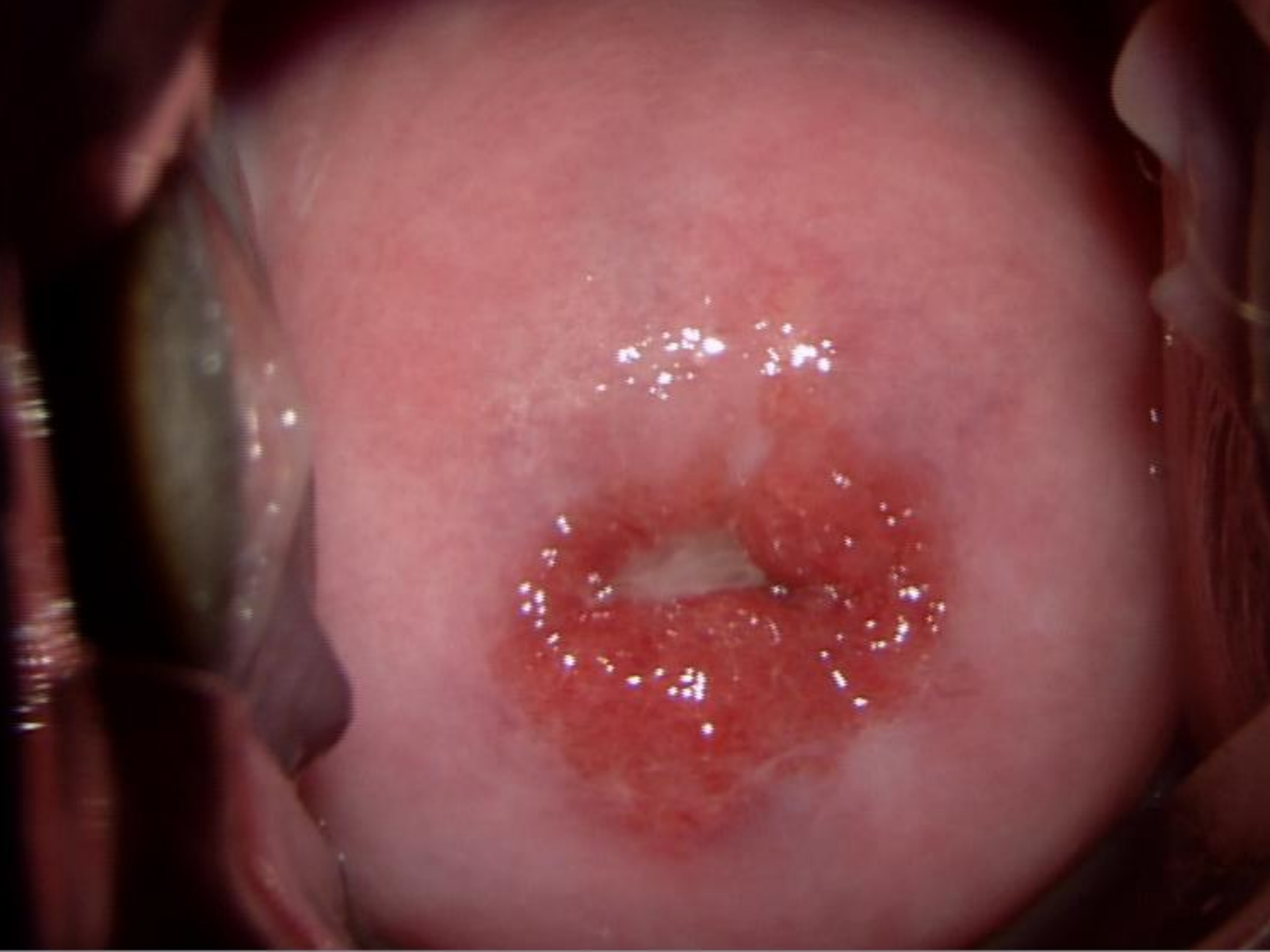


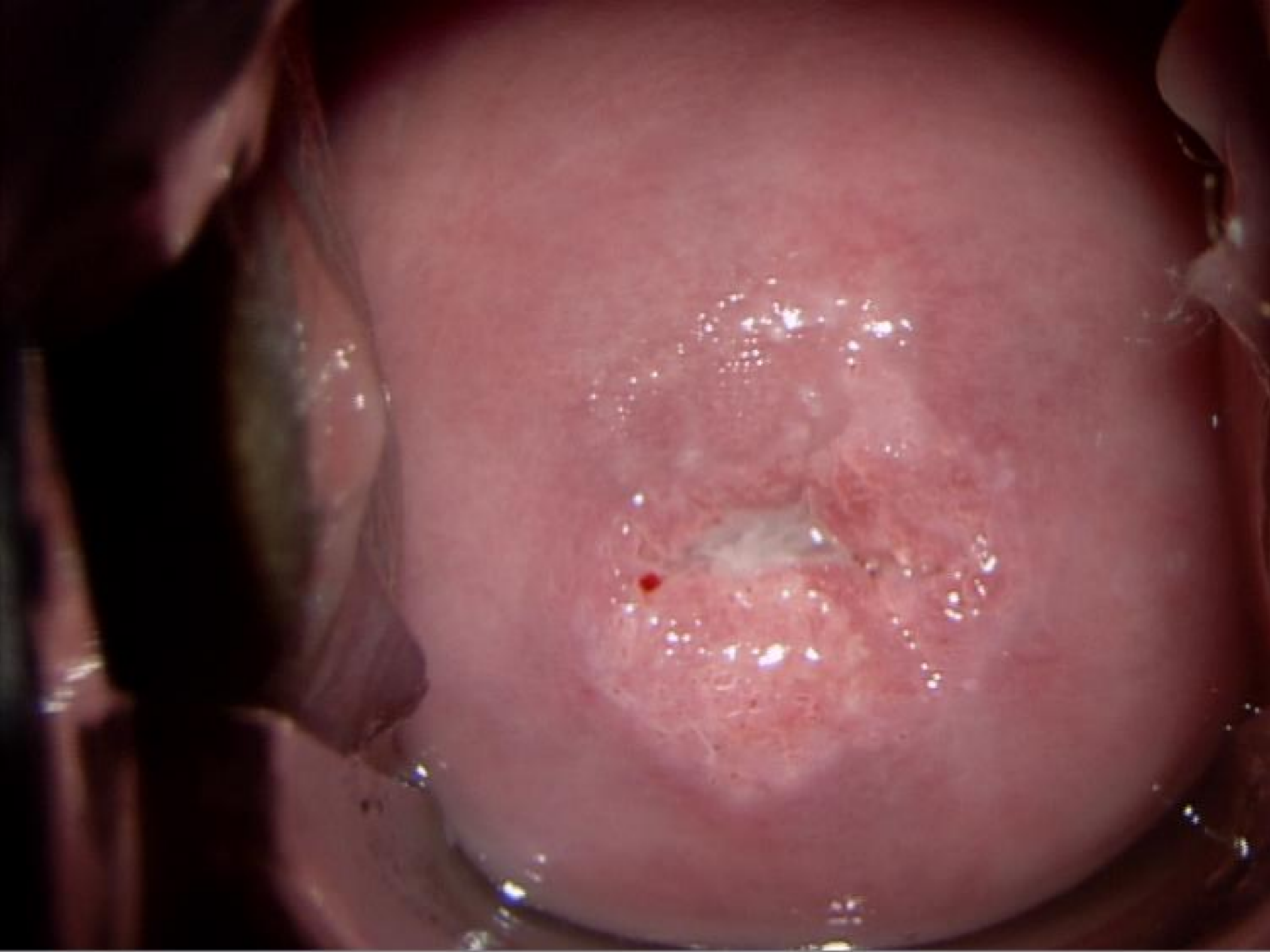




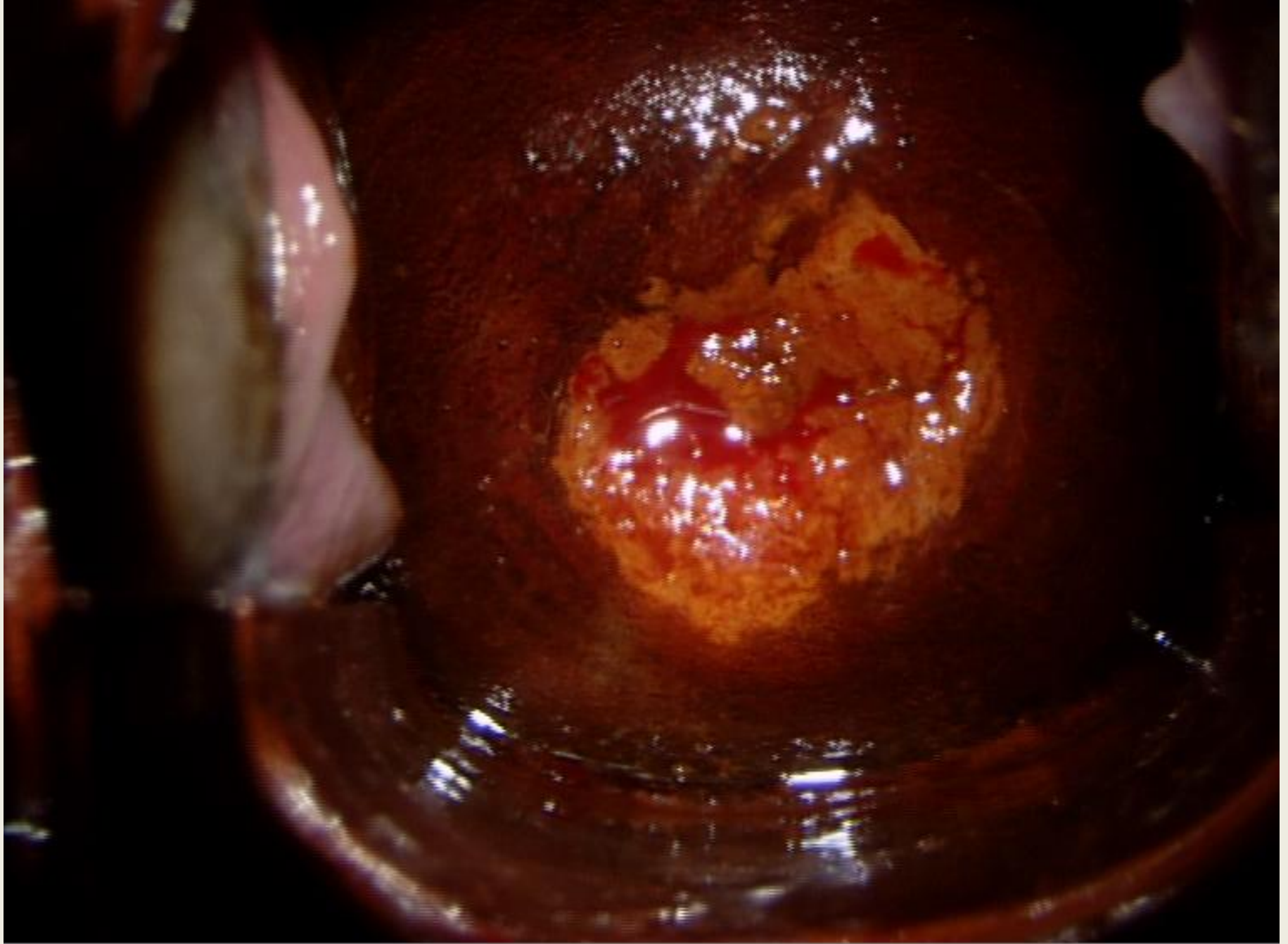
Melle D Fanny

- Décision de surveiller en raison du jeune age
- FCV en aout 2011 : absence de cellule suspecte
- Colposcopie en Aout 2011





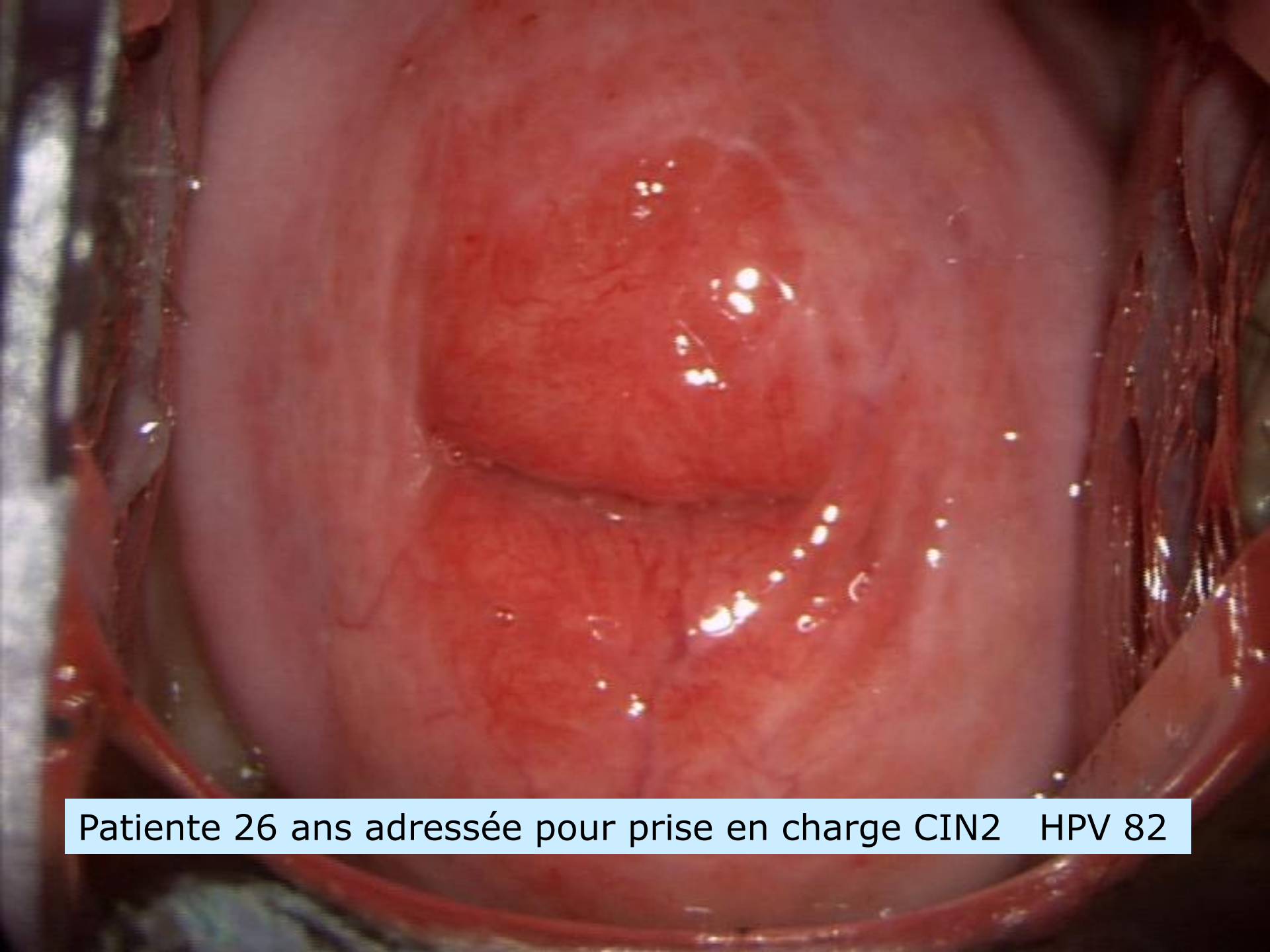




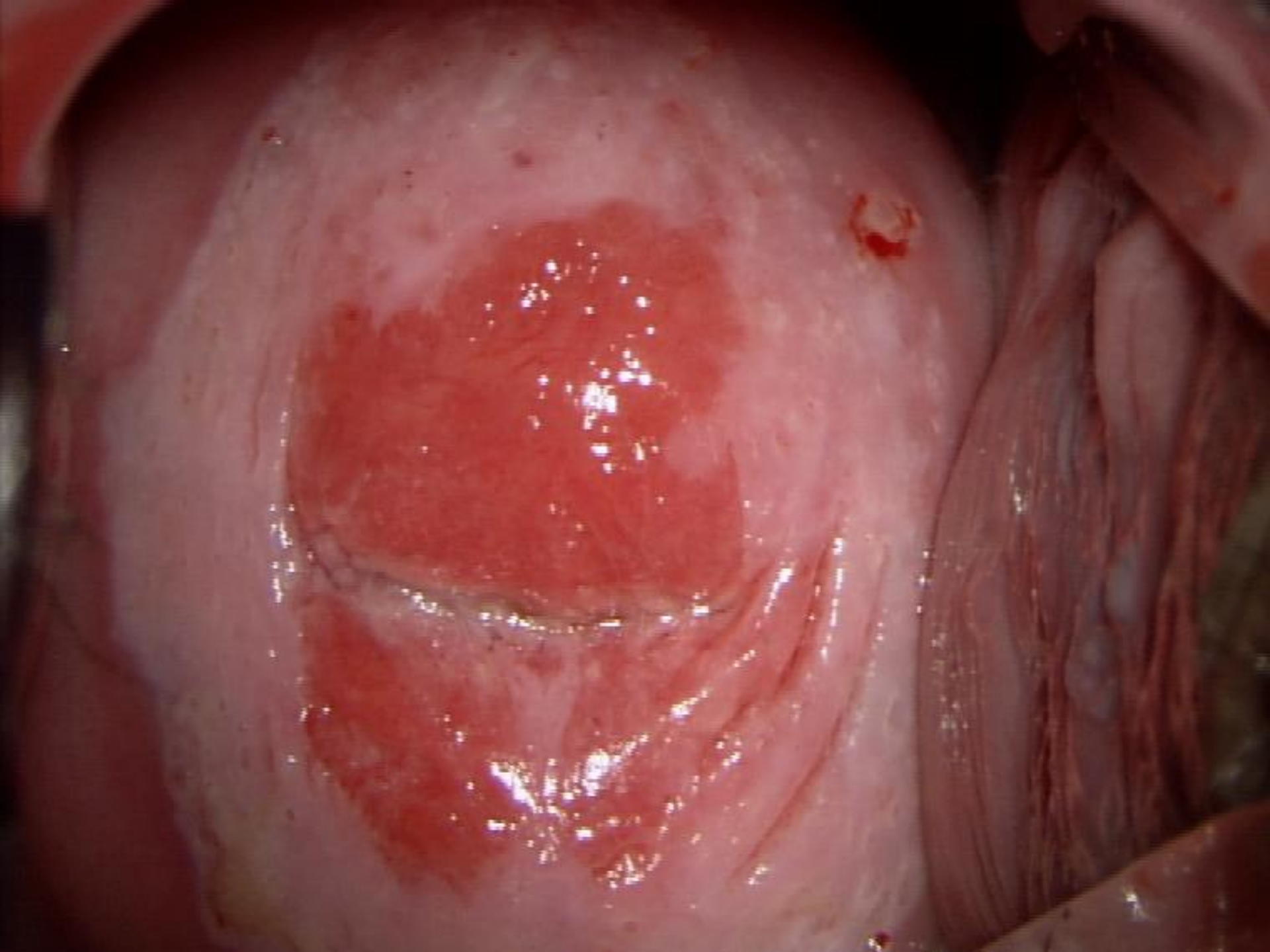
Biopsie : négative

Melle D Jessica

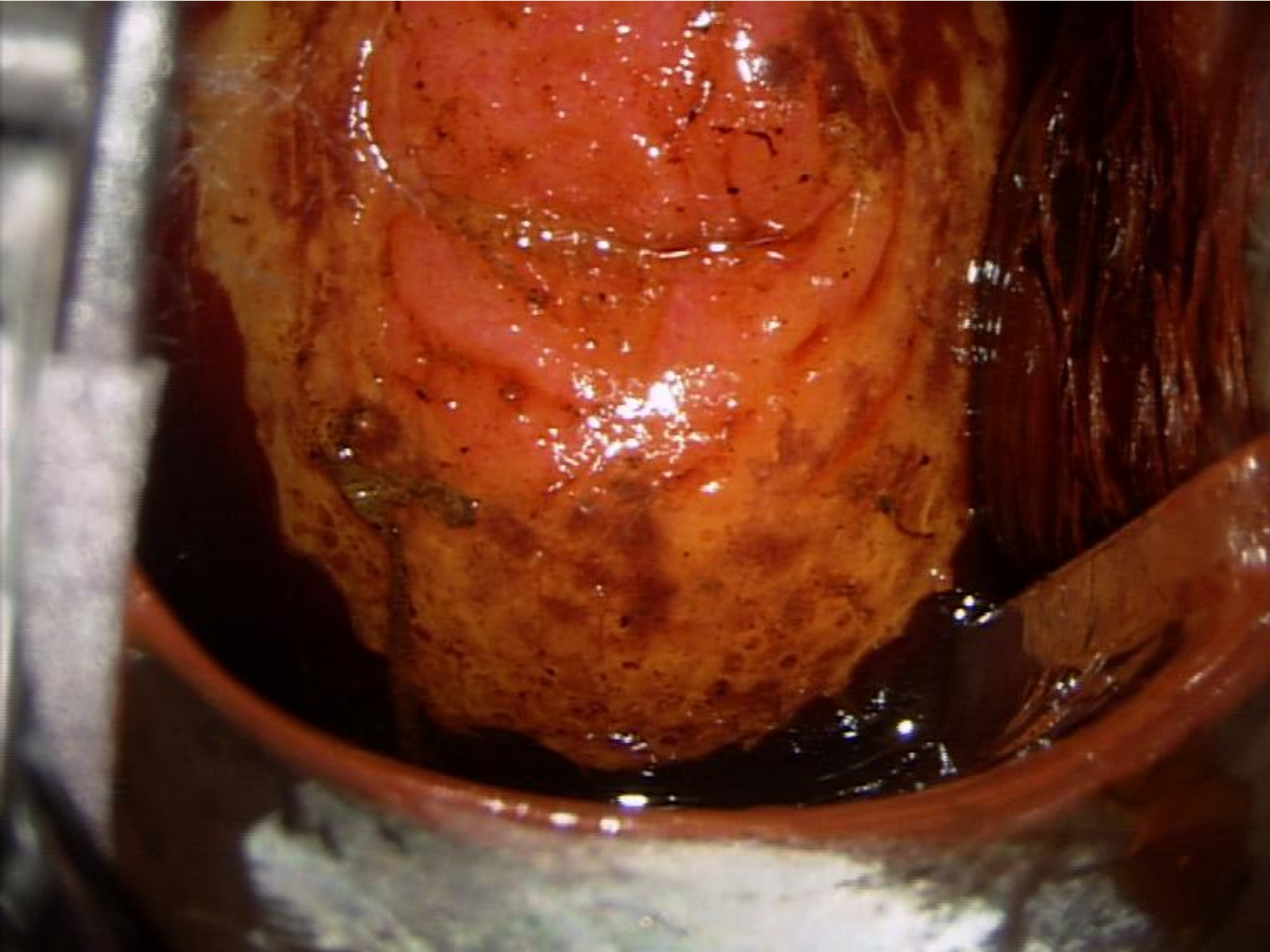
- 26 ans
- Désir de grossesse



Patiente 26 ans adressée pour prise en charge CIN2 HPV 82







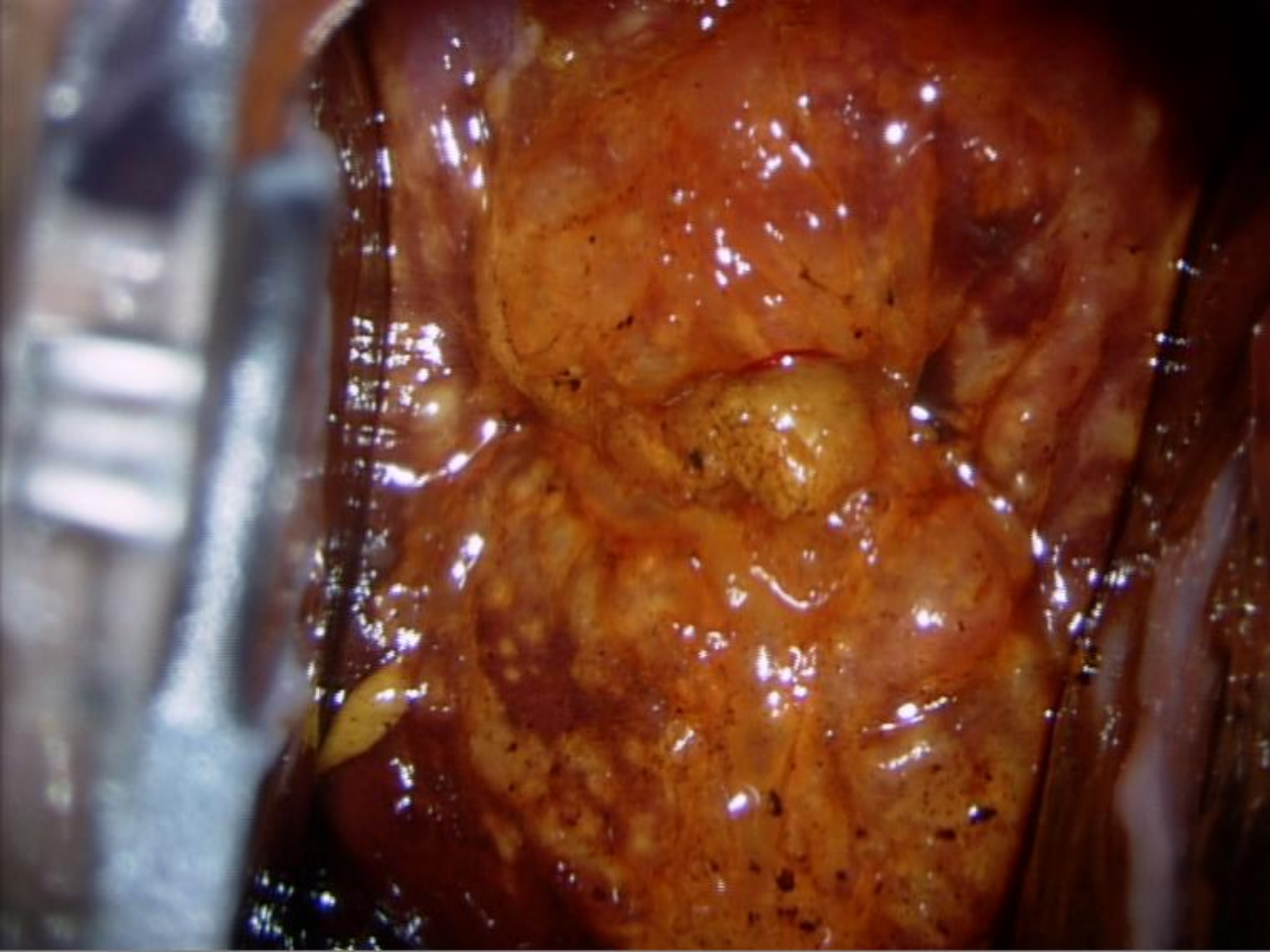
- Décembre 2008 : désir de grossesse
- Aspect colposcopique étendu
- Décision de surveiller et de ne traiter qu'après la grossesse

- Grossesse obtenue rapidement en 2009

Juin 2009 grossesse de 4 mois

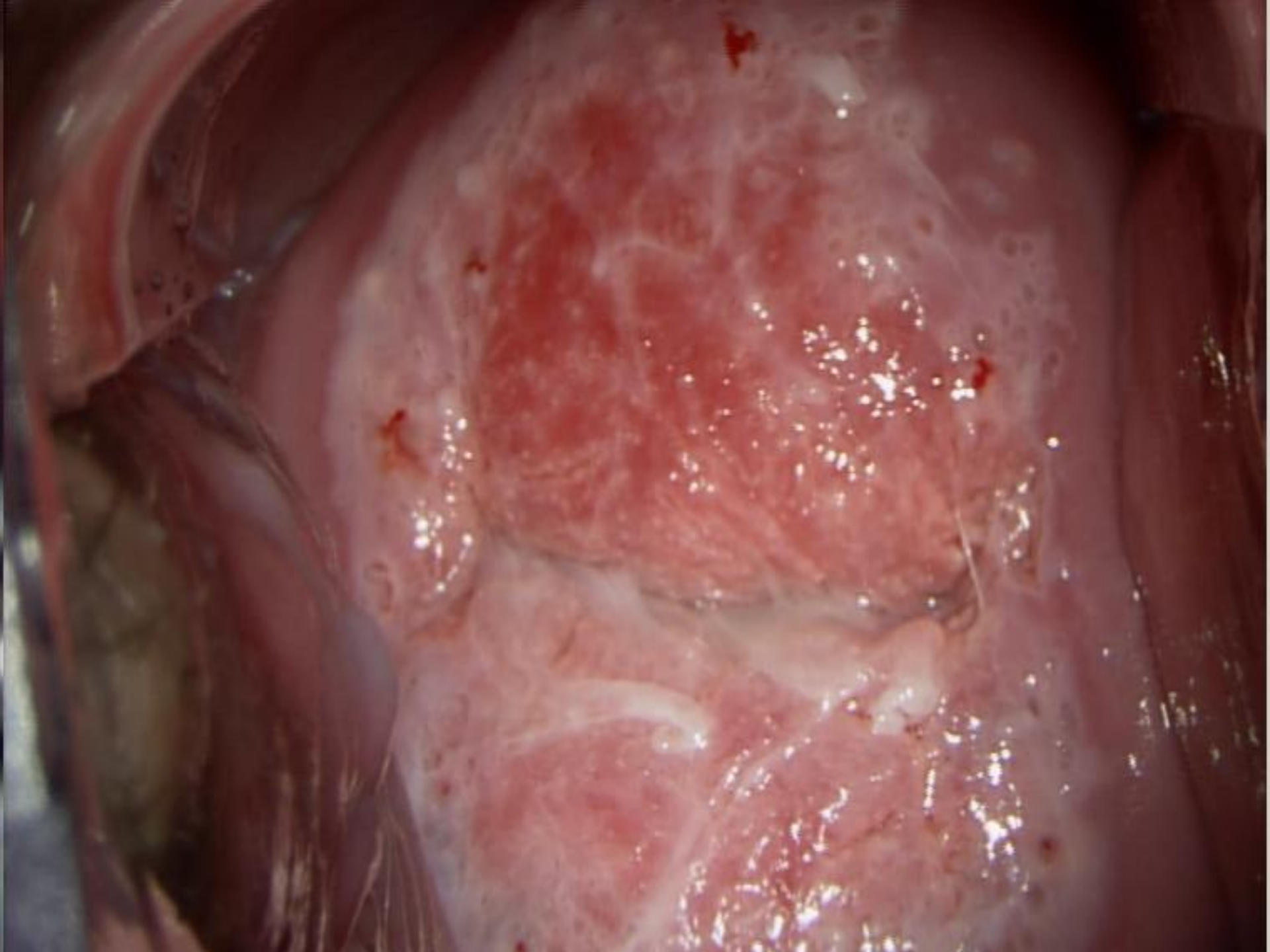


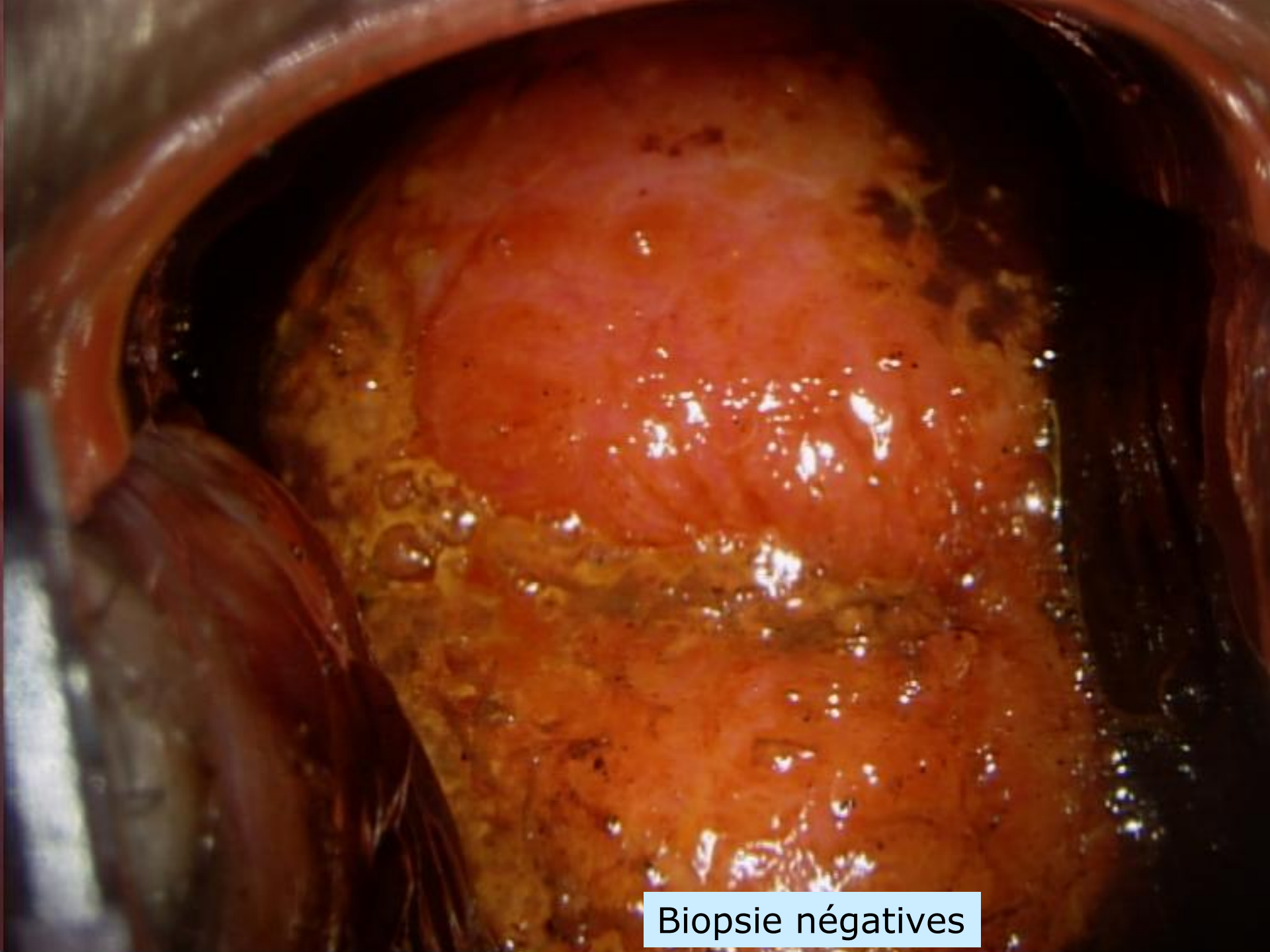




Mai 2010 six mois après l'accouchement







Biopsie négatives

Séquelles de la conisation prouvées

- Complications obstétricales

- Accouchements prématurés

- Petits poids naissance

- Césariennes

Kyrgiou M, Lancet, 2006
Arbyn, BMJ, 2008

- Sténoses cervicales

Conisation à l'anse diathermique : quelles conséquences ? ¹

Pour **106** conisations → 1 enfant ayant un poids < 2000 g
Pour **143** conisations → 1 naissance < 32/34 semaines A
Pour **500** conisations → 1 décès périnatal

Événements indésirables obstétricaux	Nombre d'événements	n (% ; IC _{95%})
Poids < 2000 g	3	69 (4,3 ; < 0-9,2)
Naissance < 32/34 semaines d'aménorrhée	51	3392 (2,0 ; 1,8-2,2)
Décès périnatal	22	3601 (1,0 ; 1,0-1,1)

Méta-analyse réalisée à partir d'extraction des bases Medline et Embase de janvier 1960 à décembre 2007. Une cohorte prospective et 19 études rétrospectives sont retenues.
Poids < 2000 g : 1 étude ; Naissance < 32/34 semaines d'aménorrhée : 4 études ; Décès périnatal : 7 études

Etude Epipage (GP)

- Suivi prospectif en France (inclusion en 1997)
- 2901 nné<33SA comparés à 667 nné à terme
- Éligibles (survivants à 5 ans : 2434 et acceptant suivi : 2251 vs 555)
- Survivants à 8 ans : 2249 (**1407 questionnaires**) vs 555 (237); 7,6% de décès
- Nb : perdus de vue dans les milieux défavorisés



Etude Epipage



- Différences PMC (QI) : 12,7 points
- QI < 70 : **12%** (versus 3%)
- Troubles comportement **20%** (versus 10%)
- **5 %** en institution ou classe spécialisée
- Redoublement de classe : **18%** (versus) 5%

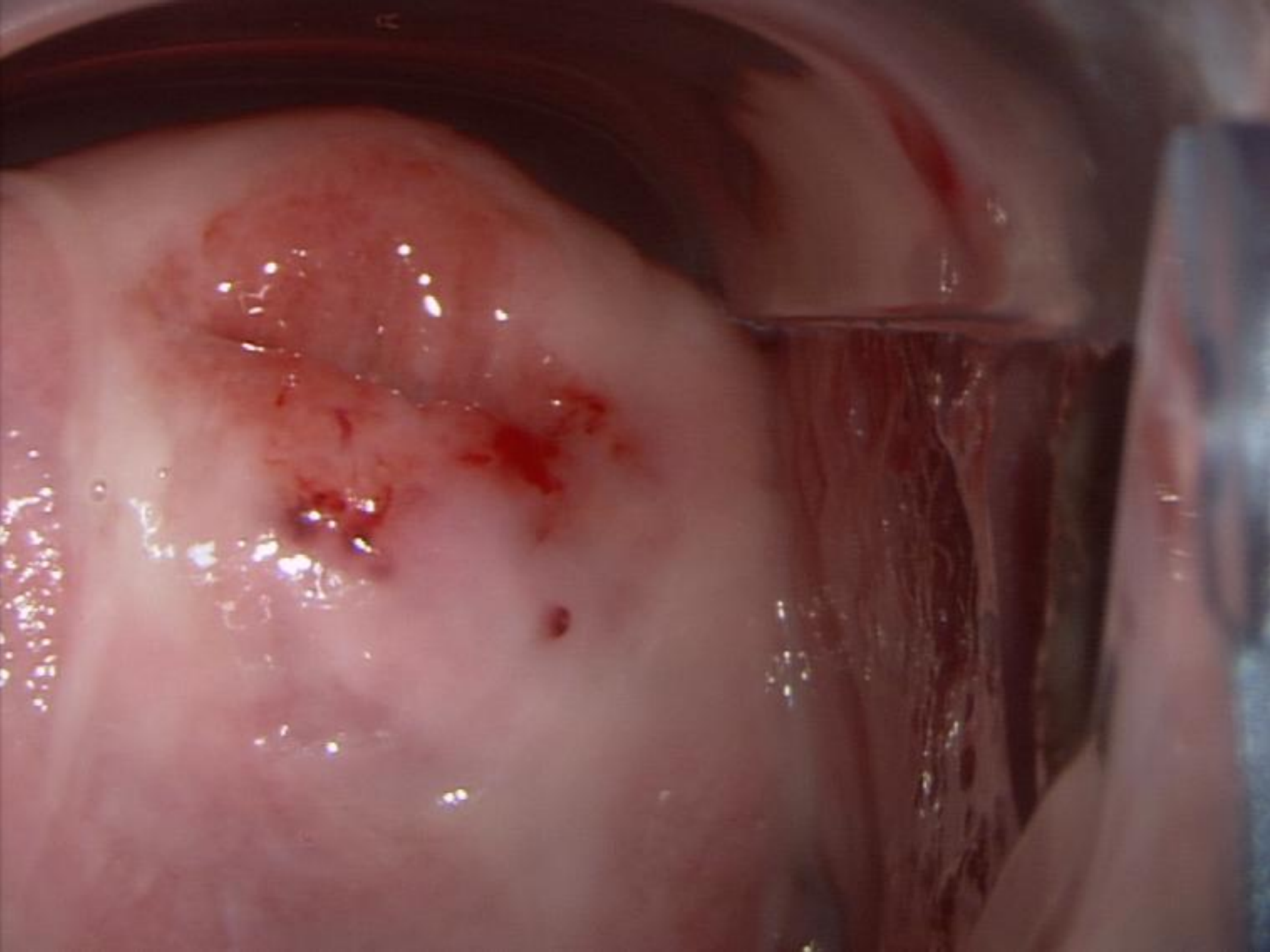
- Difficulté à 8 ans pour suivre le parcours scolaire « classique »

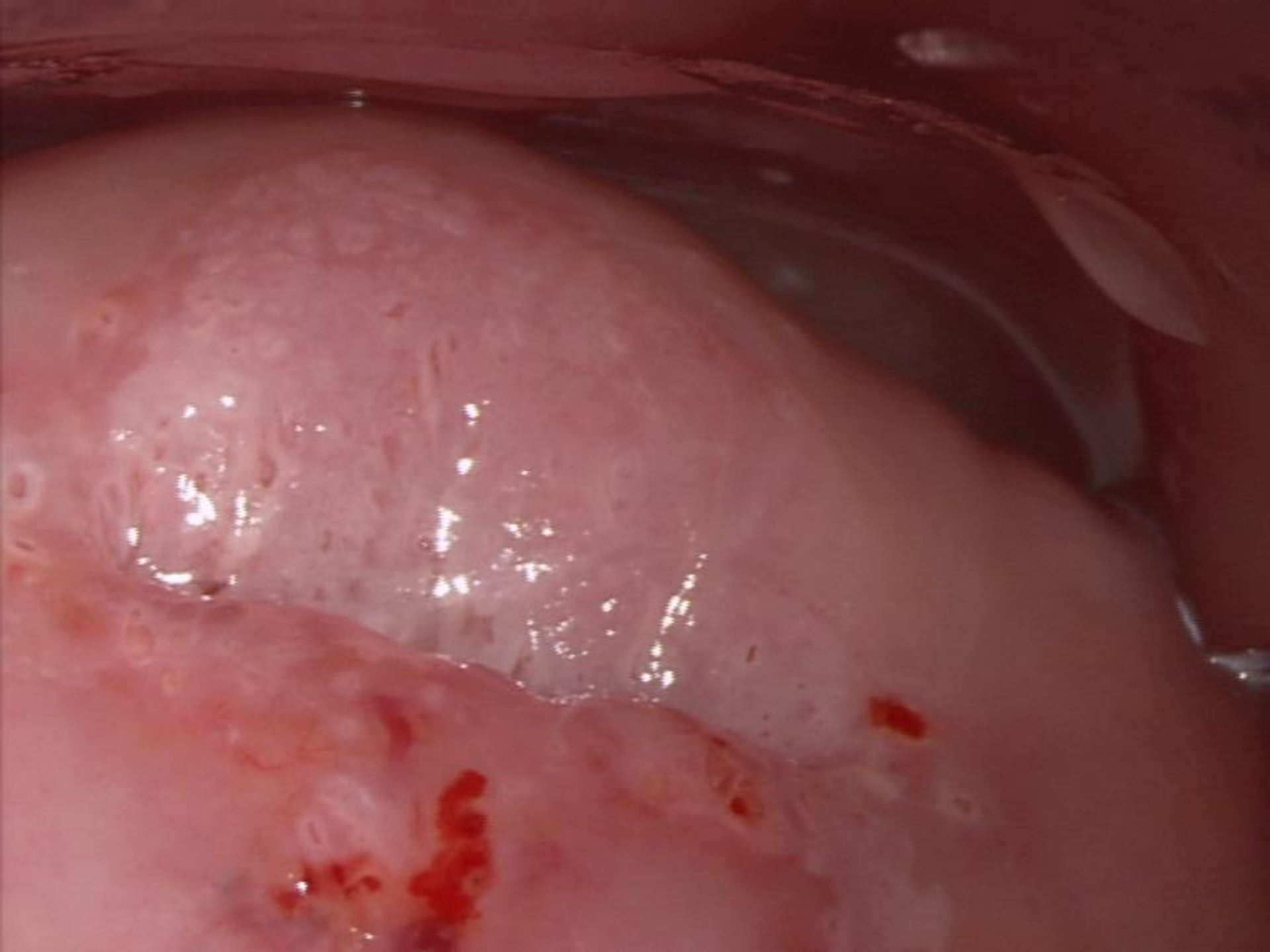
Patiente plus âgée

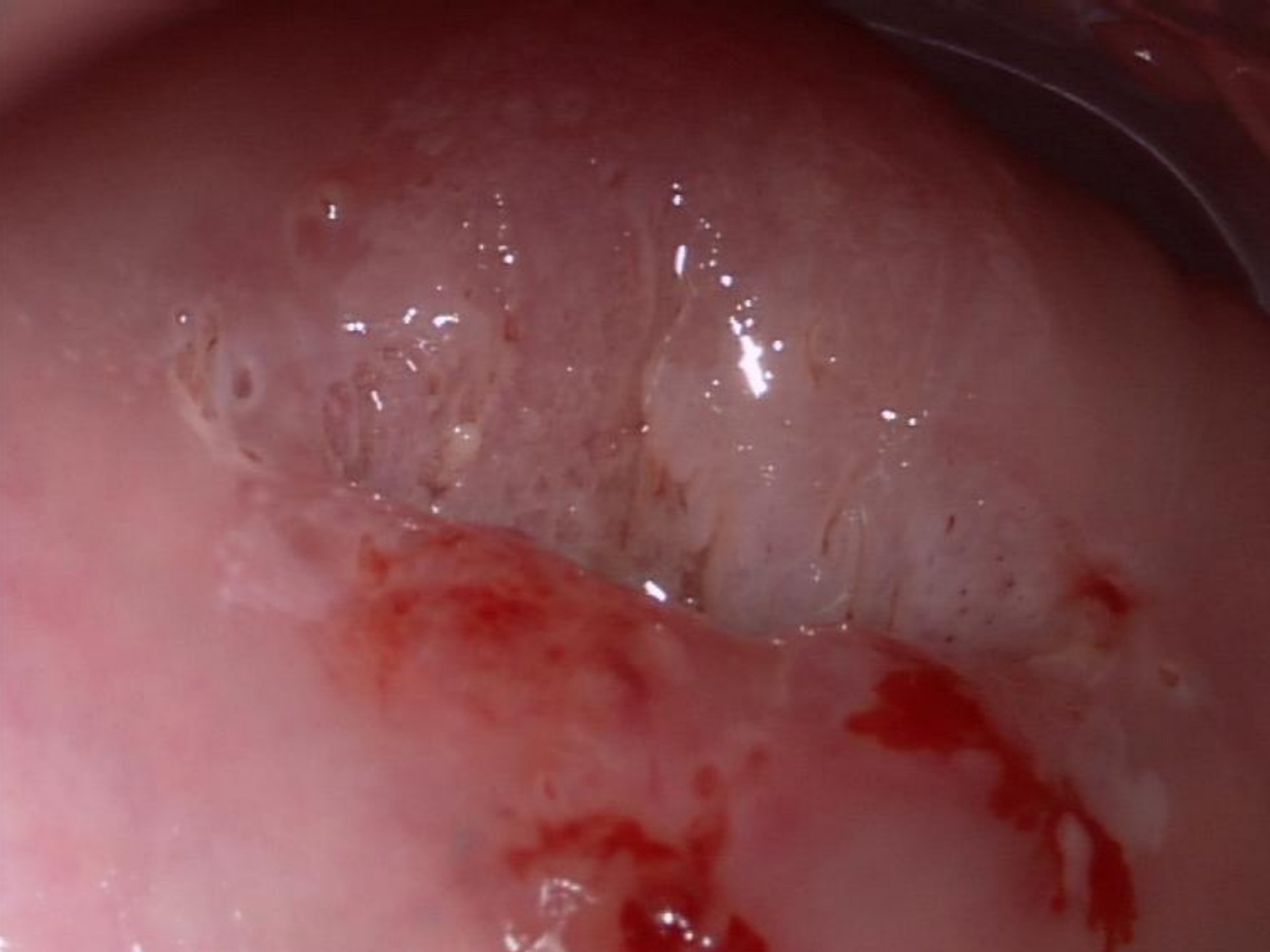
- Traitement car chance de régression moins importante

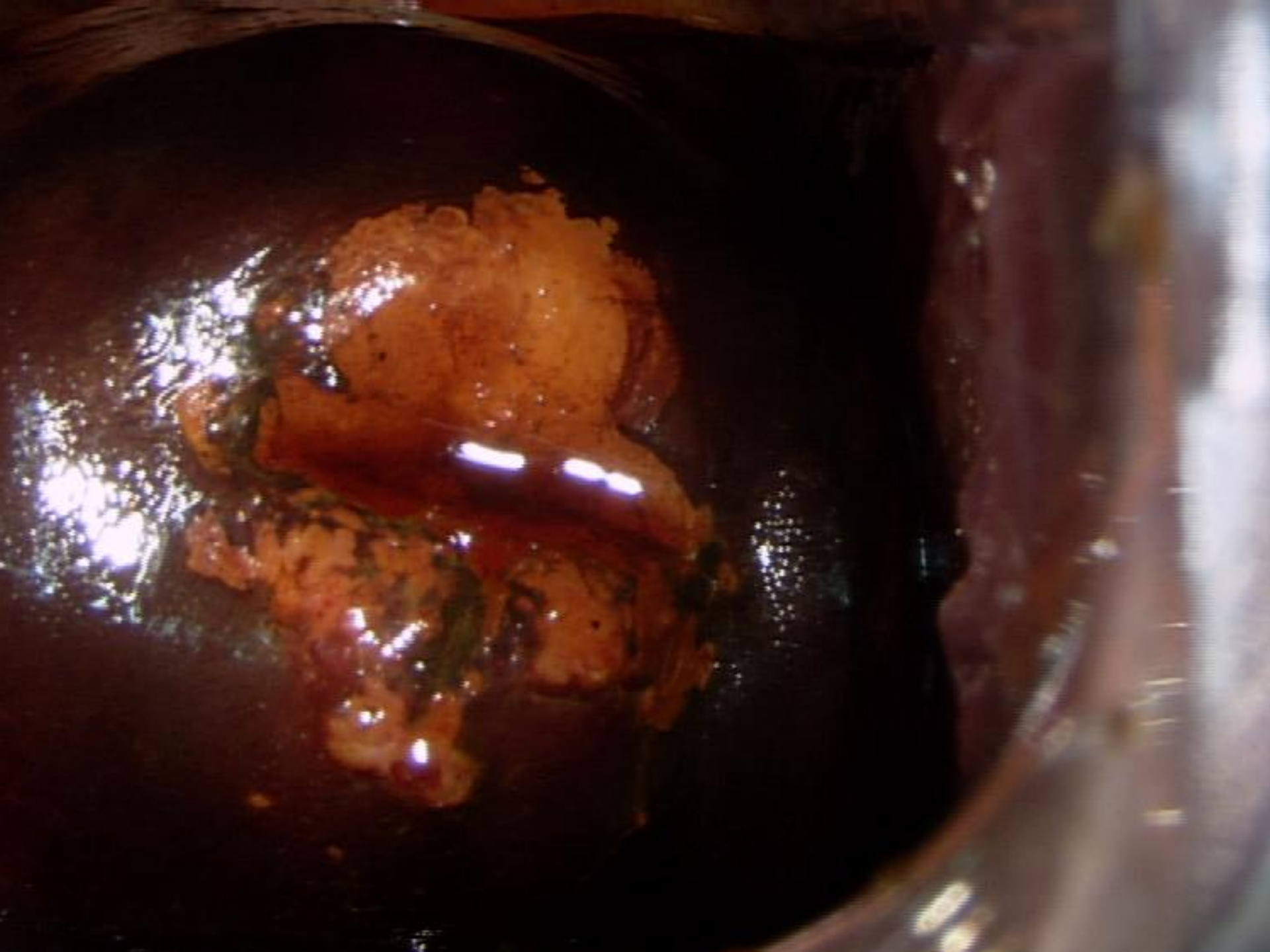
Me R Sophie

- 38 ans
- 2 enfants
- Frottis L-Sil
- Biopsie CIN2

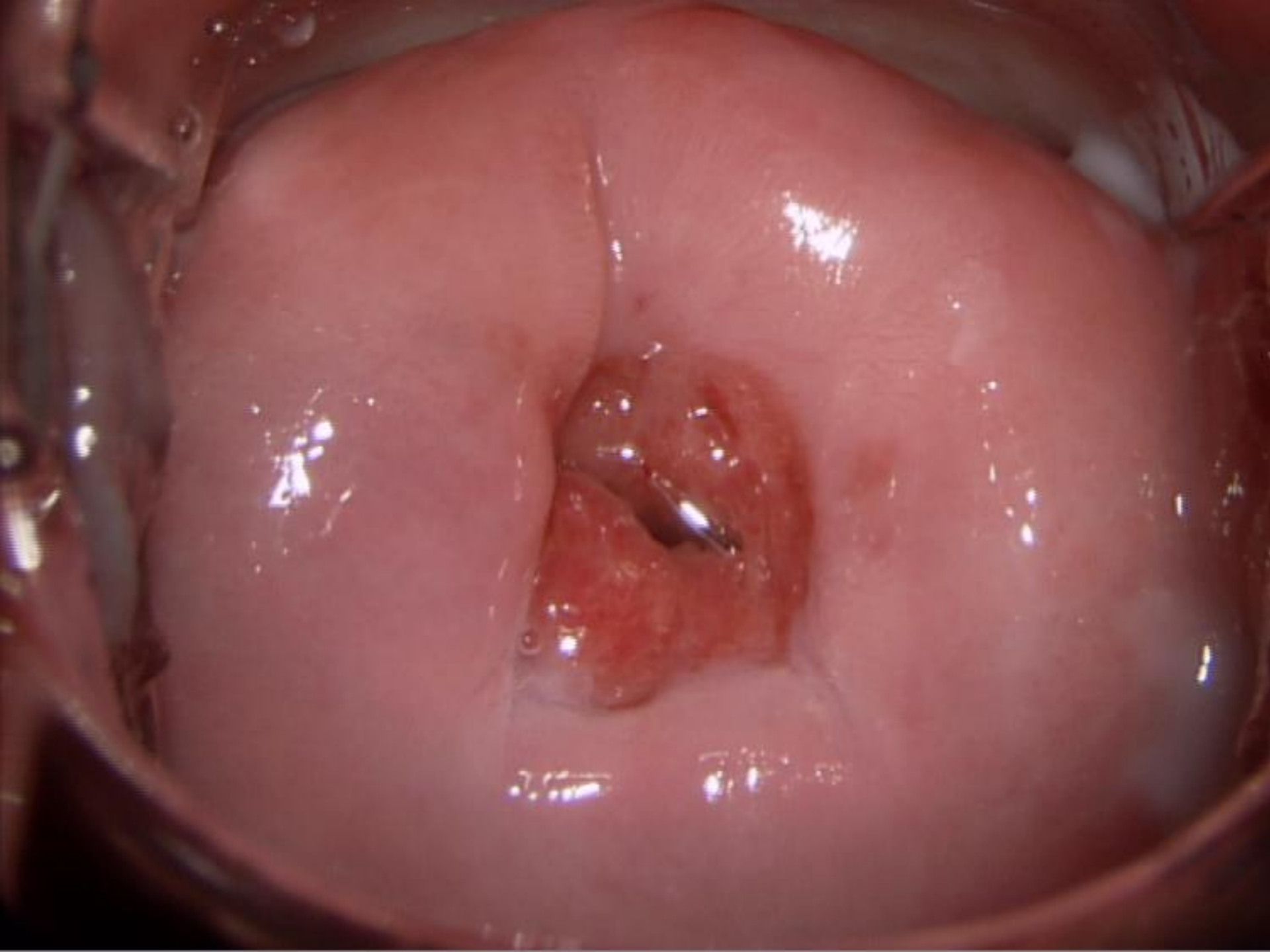




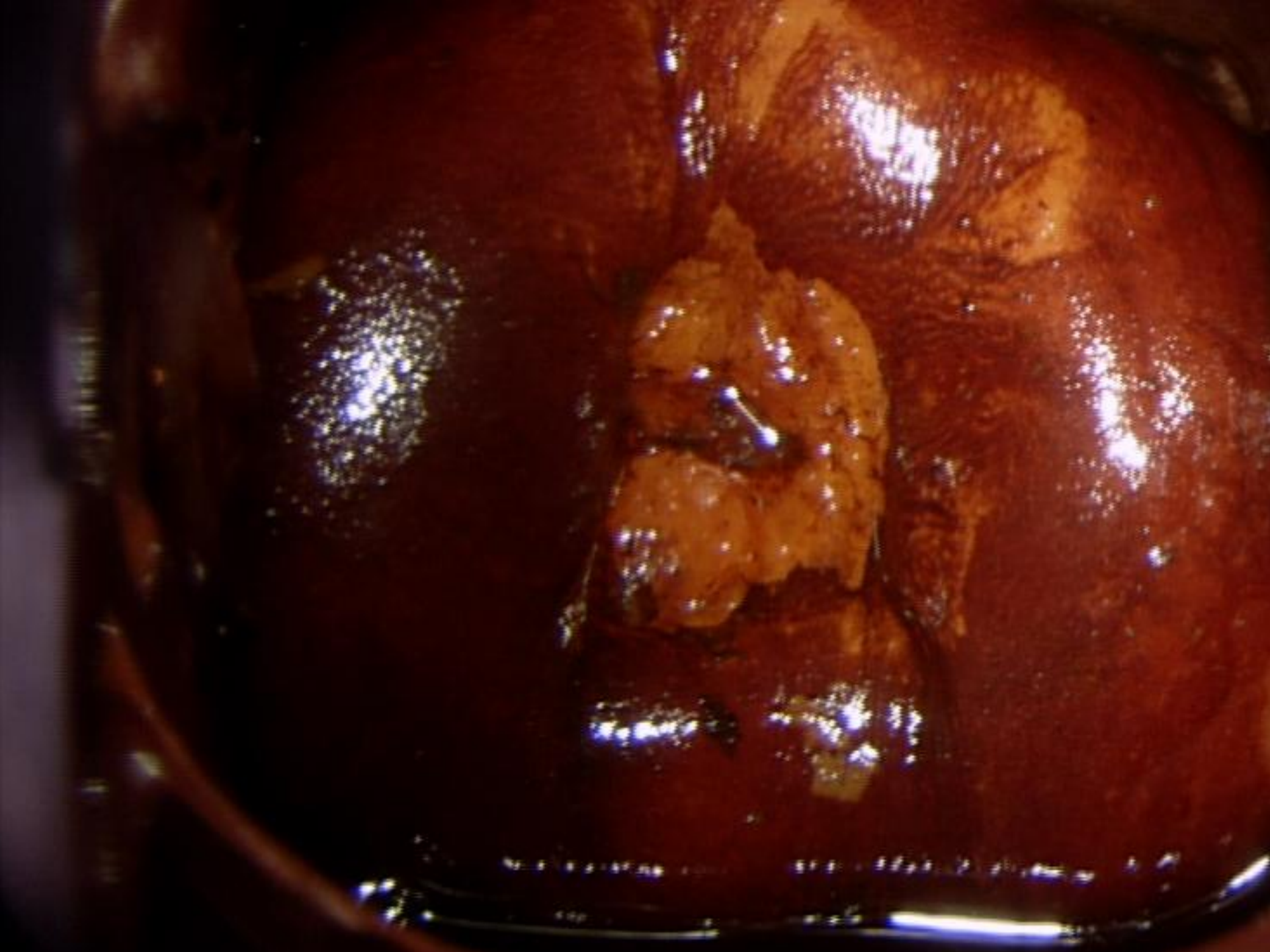




- Conisation CIN2 in sano lèvre antérieur
- Virose lèvre postérieure

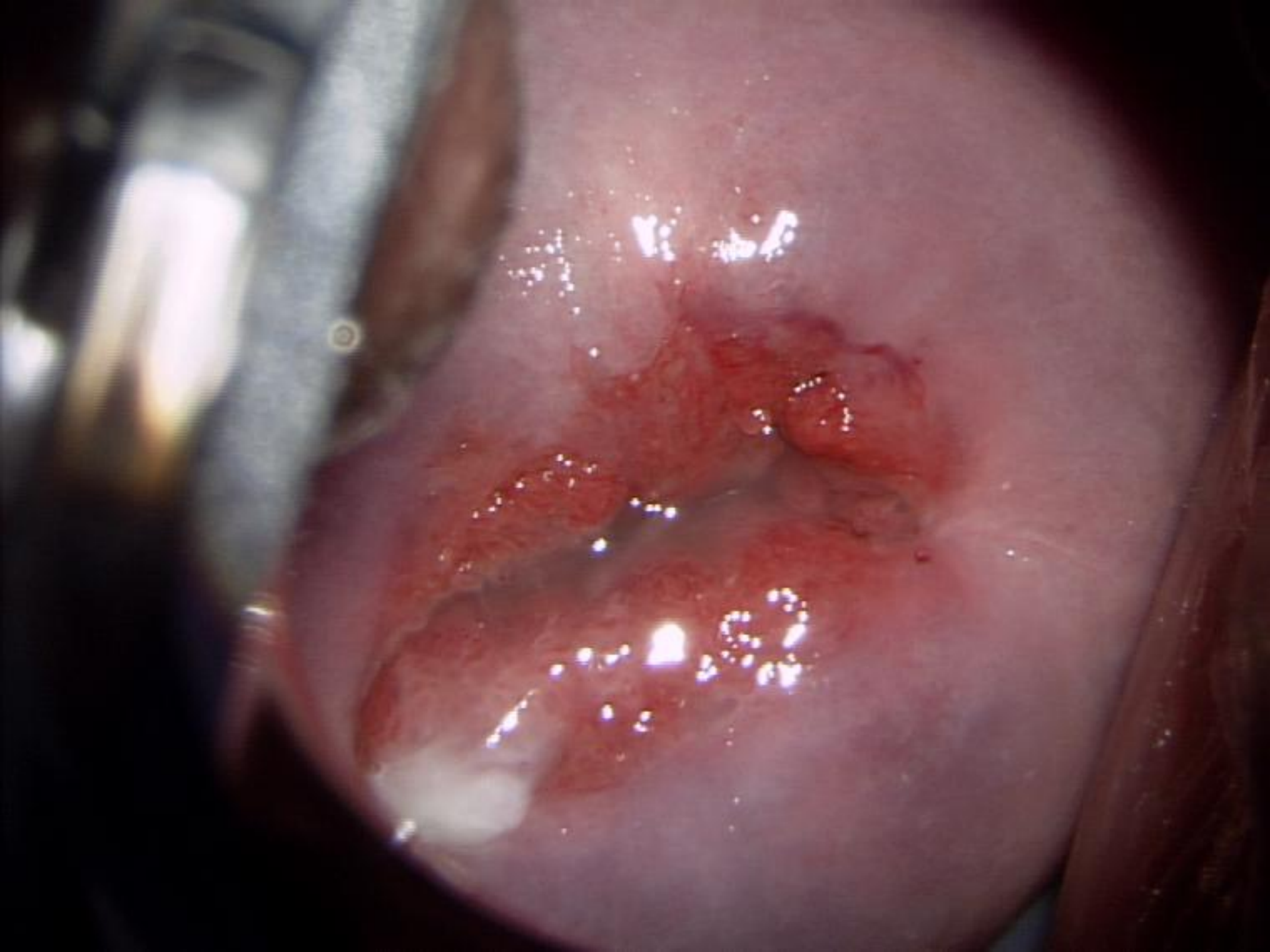




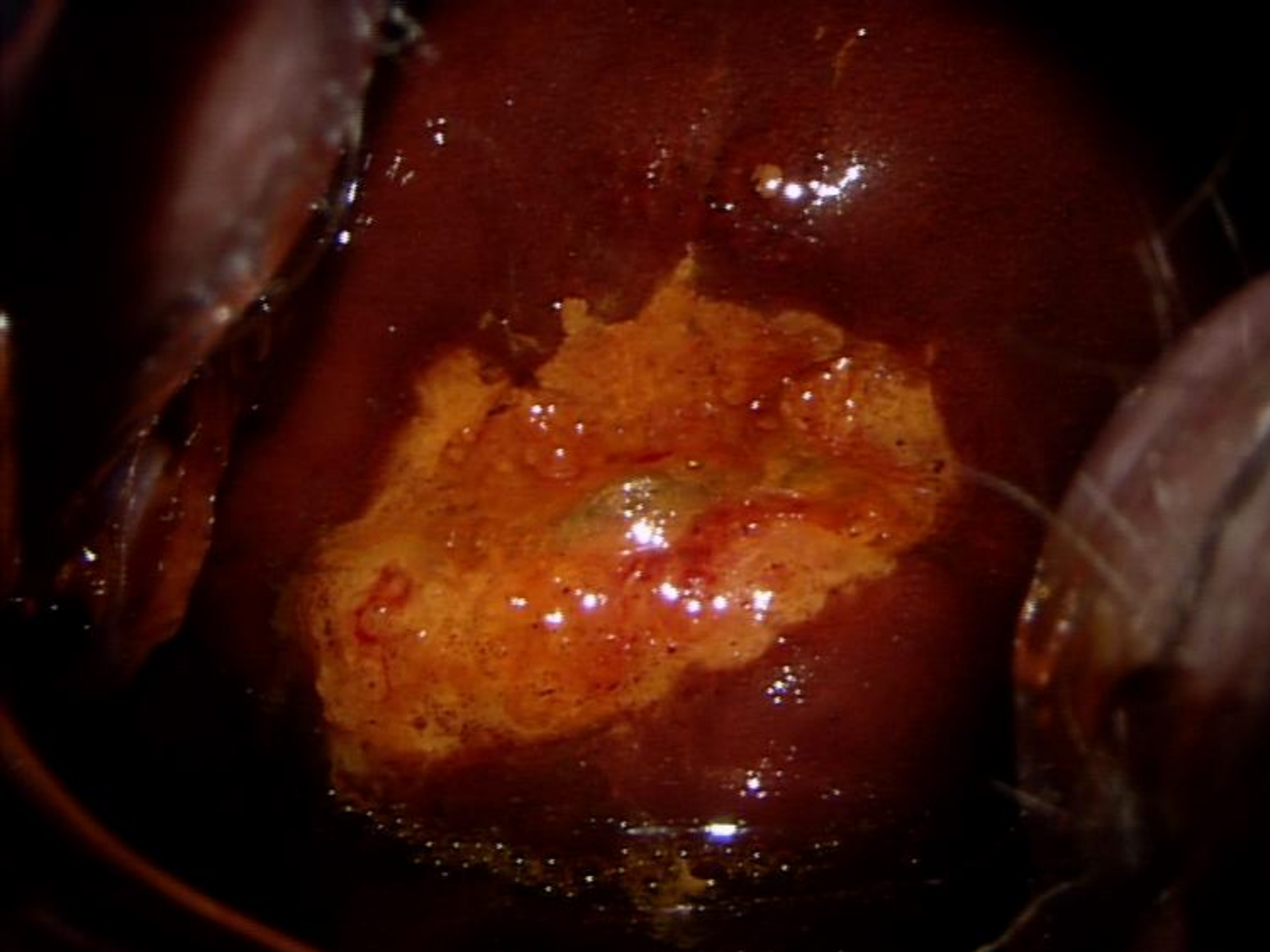


Me L Catherine, 40 ans

- Suivi gynécologique régulier
- Frottis juin 2011 : asc-us, HPV positif
- Colposcopie :





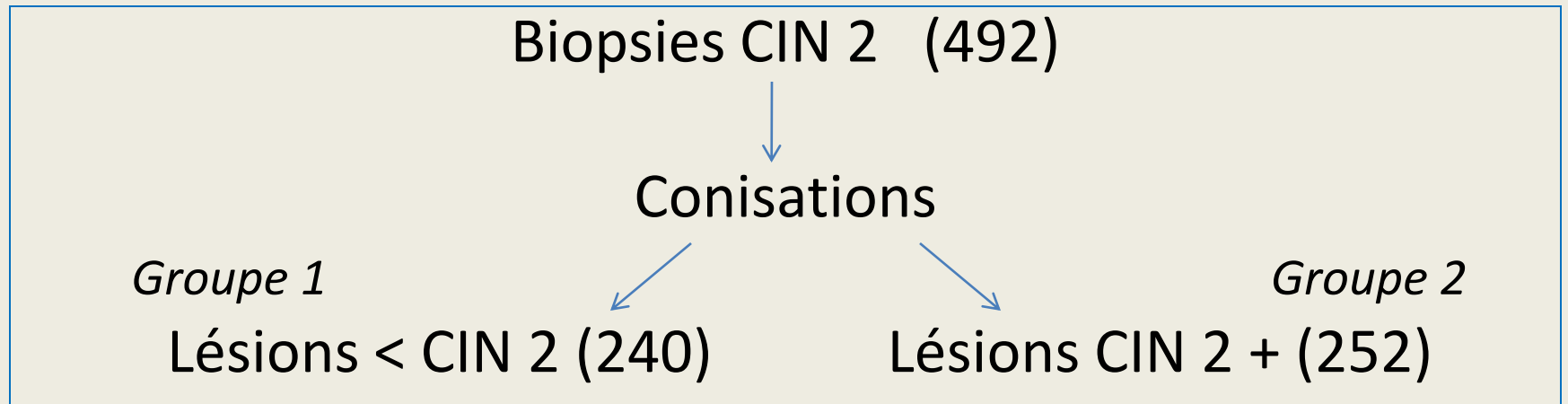


- Biopsie à 12 h : CIN2
- Décision électrorésection :
absence d'anomalie

Les aides à la décision

Aide du Frottis

Frottis et colposcopie initiales



32% FCV HSIL
24,5% colposcopie « haut grade »



56% FCV HSIL
37% colposcopie « haut grade »

Castle et al. for the ALTS Group, Am J Clin Pathol, 2007

Frottis et colposcopie initiales

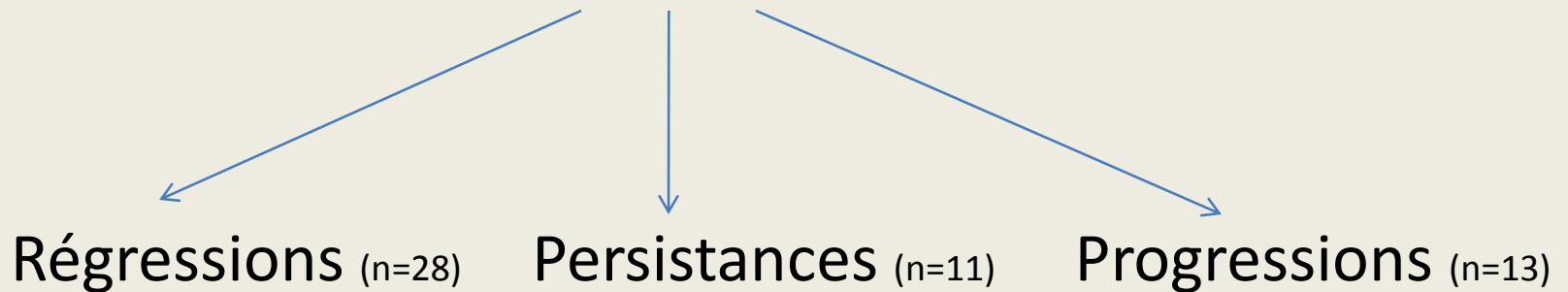
- Pour une patiente CIN 2 à la biopsie, le risque de retrouver à la conisation une lésion CIN 2 +
- ***2,8** (IC 95%=1,7-4,8 ; $p < 0,0005$) si FCV initial HSIL
- ***1,9** (IC 95%=1,1-3,2 ; $p = 0,014$) si colposcopie initiale est de haut grade

Castle et al. for the ALTS Group, Am J Clin Pathol, 2007

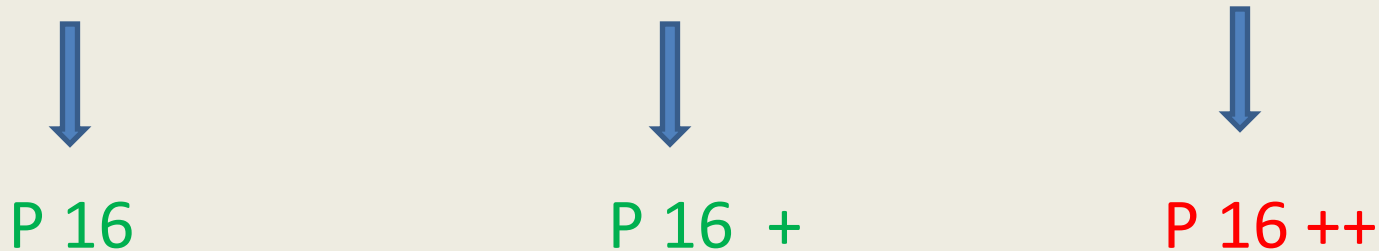
Les autres marqueurs

Détection de la P16INK4a

52 lésions de CIN 2 suivies sur 2 ans



P 16 au moment du diagnostic initial ?



Expression de l'antigène Ki-67

90 CIN (25 CIN 1 et 65 CIN 2)

CIN ki 67 (N=40)

CIN ki 67 (N=50)

progression= 0

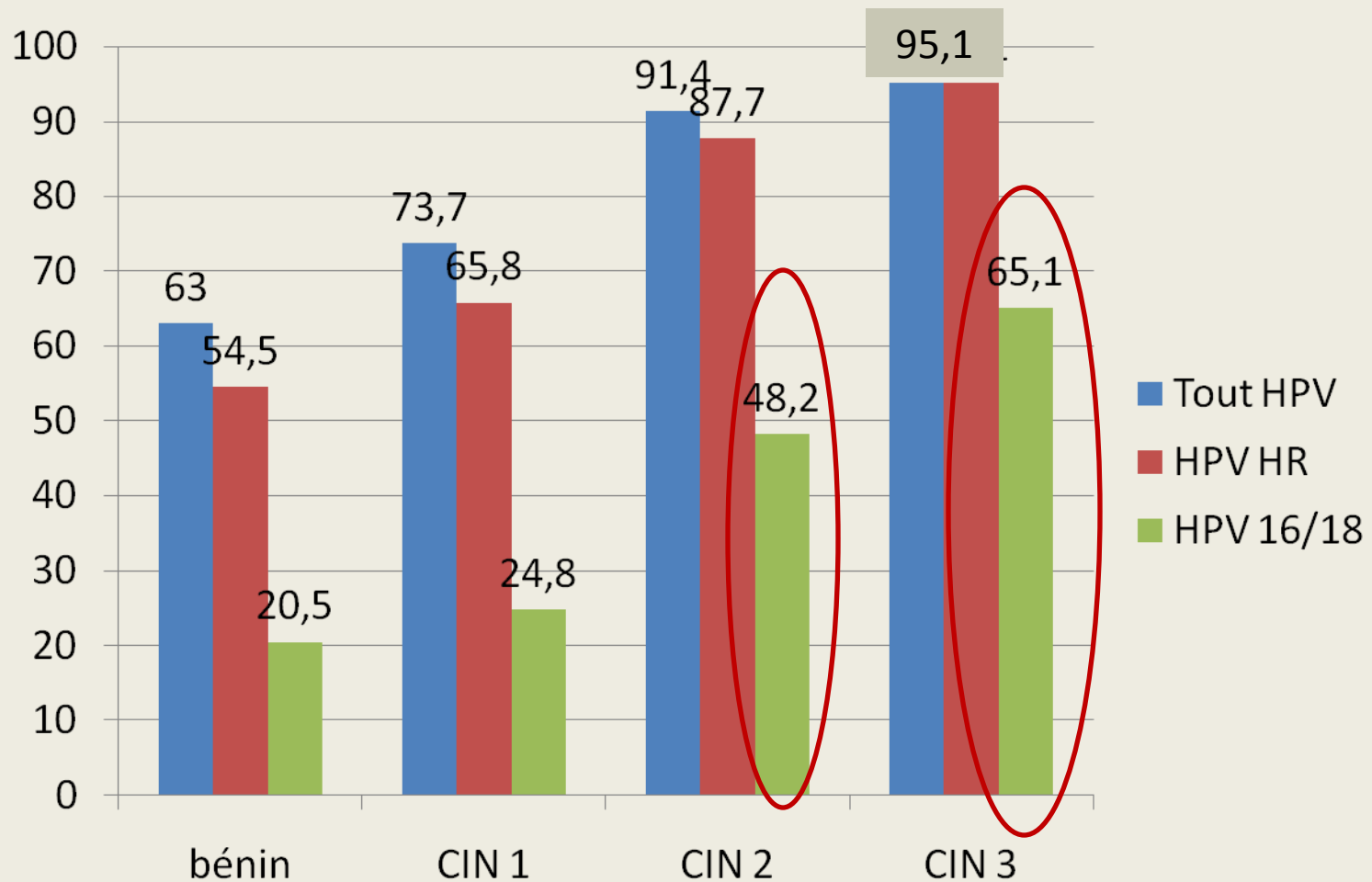
progression: 15

Kruse et al, Cell Oncol., 2004

Le Typage HPV

Répartition HPV chez les patientes avec CIN

Population jeune



Population de patientes de 18-24 ans
adressée pour frottis ASCUS ou LSIL

Moscicki, Obstet Gynecol, 2008

HPV 16

- 100 CIN 2 + suivies pendant 15 semaines
 - Taux de régression de 28 %
 - Moins de chance de régression si HPV 16 +
 - OR=0,34 (IC 95%=0,11-0,99 ; p=0.049)

Trimble et al., Cancer Research, 2005

CIN2 - HISTOIRE NATURELLE

Impact du typage HPV

Castle Obst & Gyn 2009

Test HPV initial vs. HR-HPV non 16+	Risque de CIN2+ à la conisation
HPV- ou LR-HPV+	RR=0.38; 95% CI 0.13-1.1; p=0.07
HPV 16+	RR=2.7; 95% CI 1.6-4.5; p<0.0005

CIN 2 HPV 16+ auraient un potentiel de régression spontanée plus faible que les CIN 2 dus aux autres types d'HPV

Les différentes classes d'HPV

- Groupe à risque 1:

16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58

- Groupe à risque 2 :

39, 51, 56, 59, 68

- Groupe non à risque

6, 11

Taux de régression dans les 2 ans en fonction du type d'hpv

Groupe d'HPV		Pourcentage de régression
Groupe 1		51,6
Groupe 2		68,7
HPV LR ou négatif		77,4

Progression dans les 5 ans d'un FCV vers CIN3 (RR)

Type d'HPV		RR : progression vers CIN3
39		3,08
51		5,74
56		1,95
59		No progression
68		No progression

RR moyen : 6

RR moen si L-SIL et HPV LR ou négatif : 1,7

Proposition thérapeutique

Pas de traitement systématique

CIN 2



```
graph TD; A[CIN 2] --> B[Quand surveiller ?]; A --> C[Quand traiter ?];
```

Quand surveiller ?

Quand traiter ?

Surveillance si:

Femme jeune (< 30 ans)

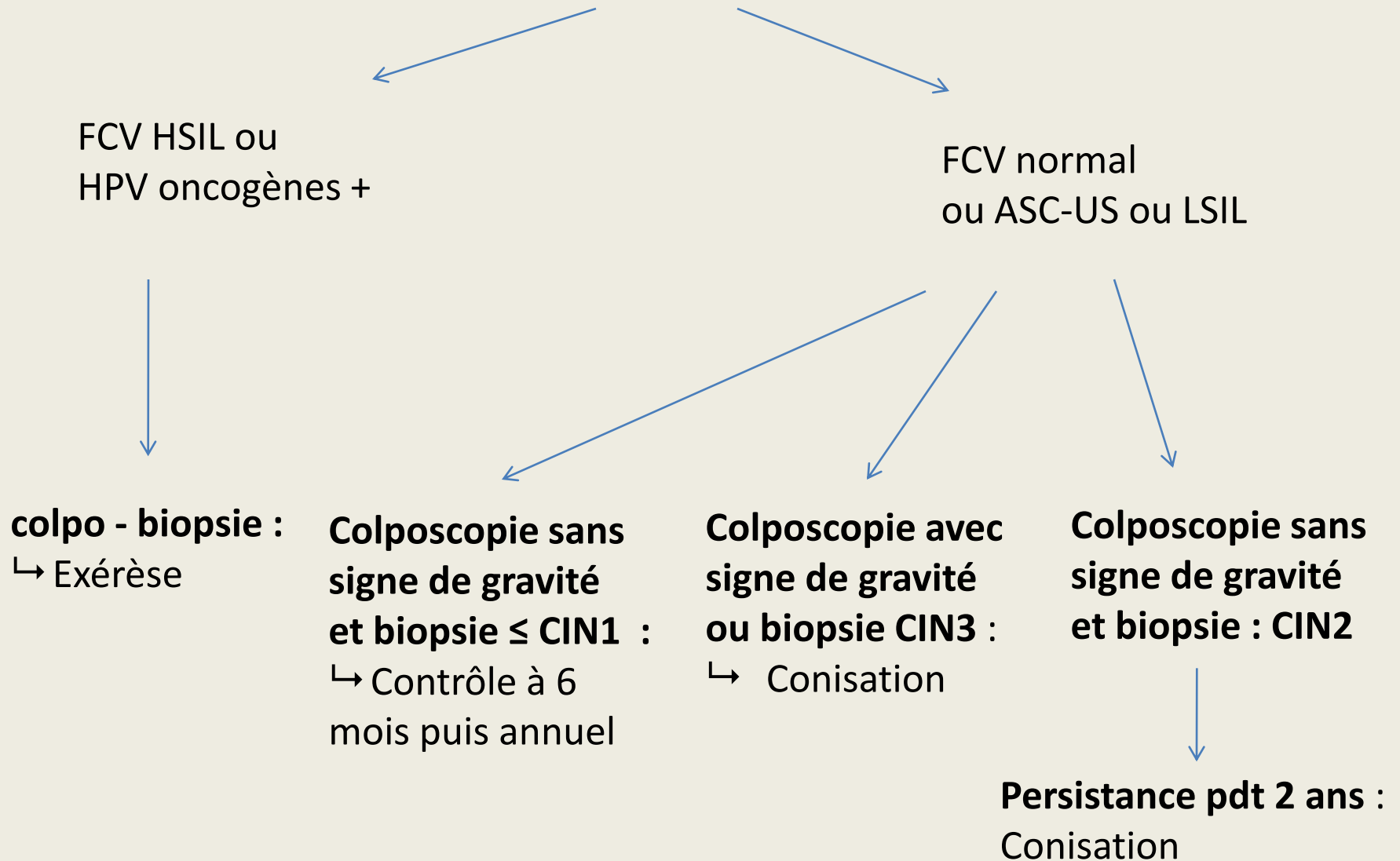
et dernier frottis < HSIL

et pas de signe de gravité à la colposcopie



Contrôle cyto-colpo-virologique à 6 mois

Surveillance à 6 mois



Traitement d'emblée si:

Femme > 30 ans

ou frottis HSIL

ou colposcopie : signe de gravité ou jonction non vue



Conisation

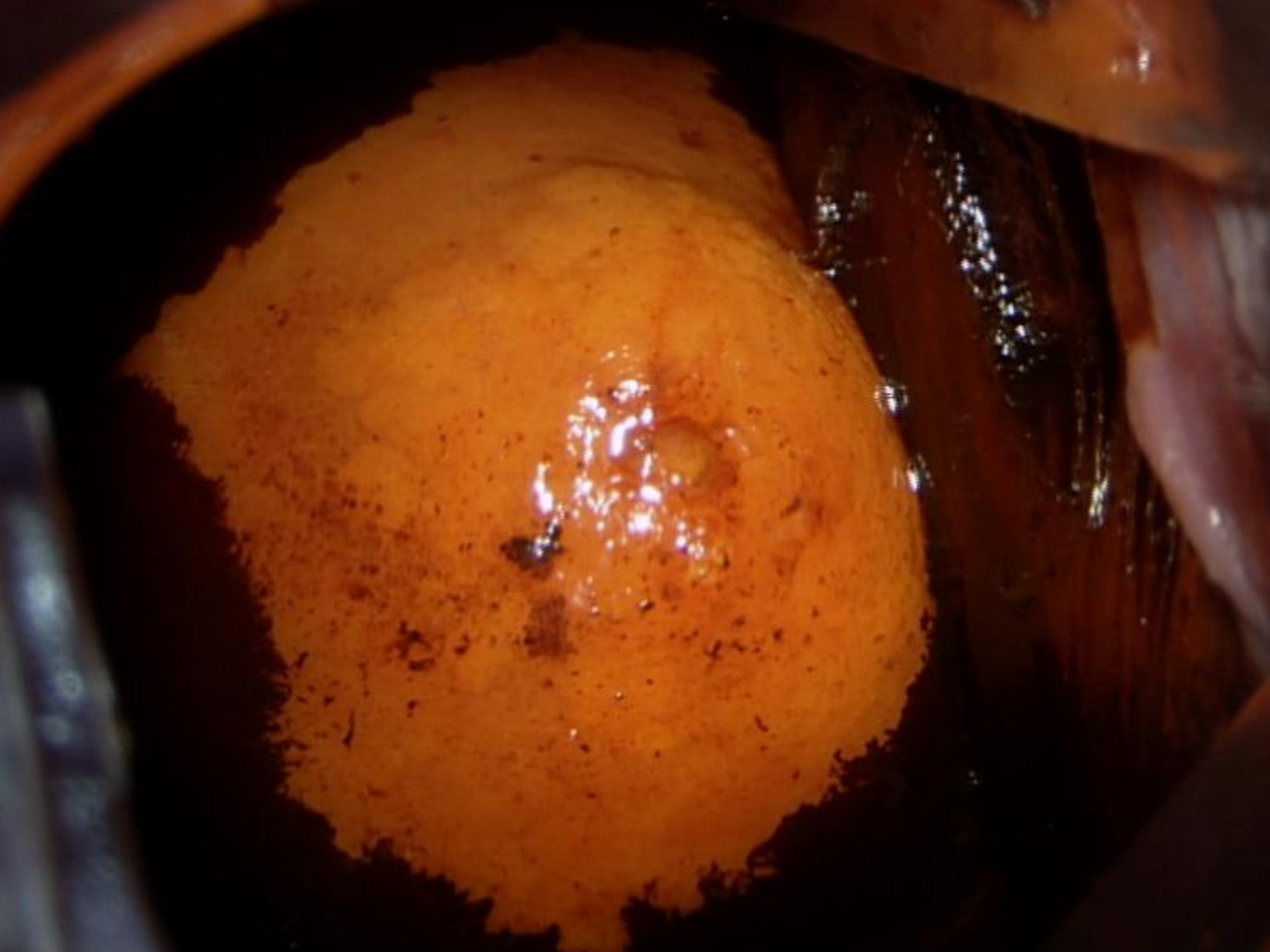
Comment traiter ?

- Mlle F 24 ans
- O geste
- L-SIL
- Biopsie jonction CIN2
- Suivi 6 mois aspect idem...



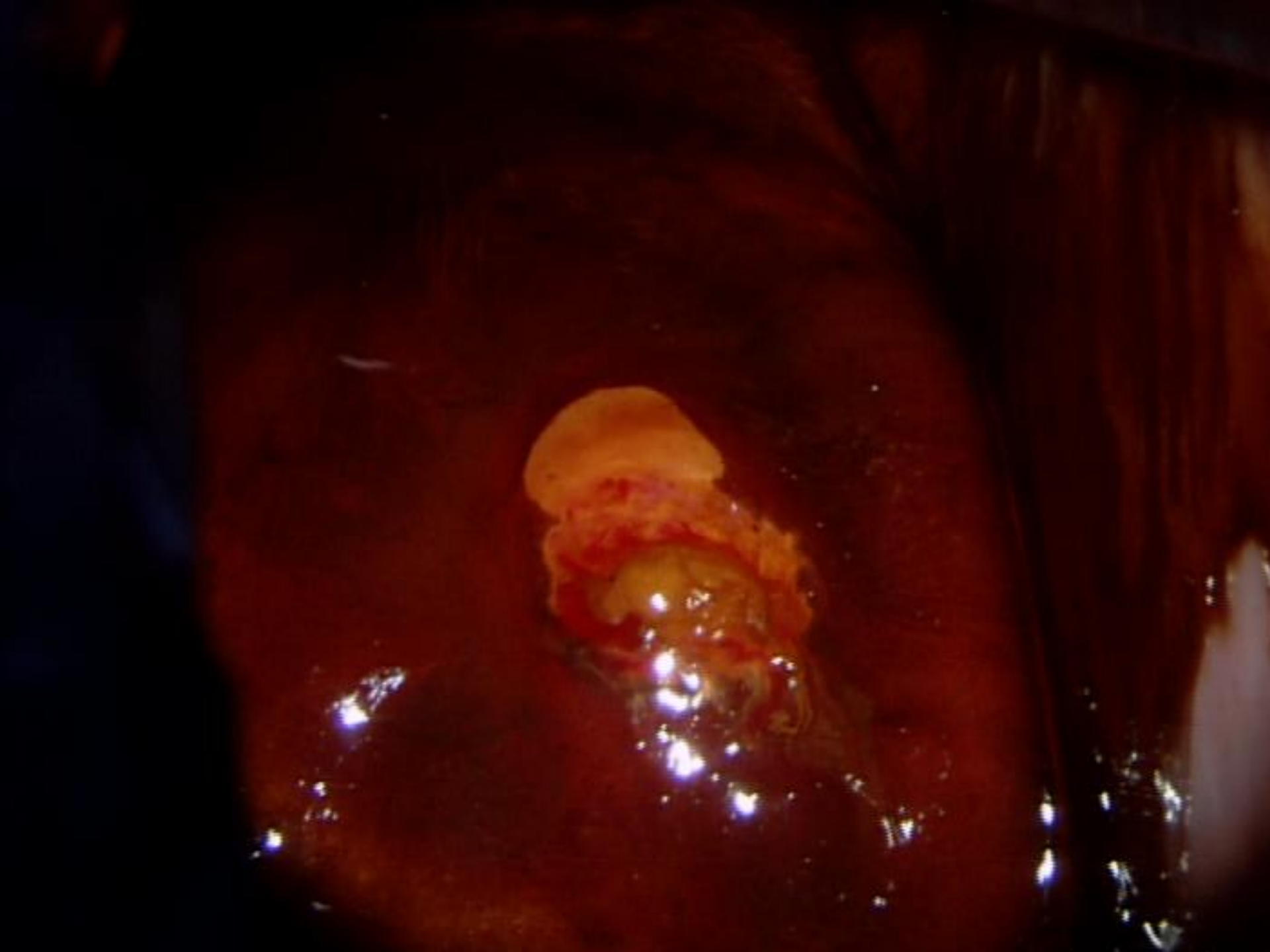












Conclusion

- CIN 2: groupes de lésions hétérogènes aux pronostics différents
- Les traitements d'exérèse → complications obstétricales prouvées
- Limiter le traitement aux lésions précancéreuses
- Utiliser des facteurs prédictifs connus pour identifier les CIN 2 à faibles risques (surveillance étroite) et à « risque » (conisation)