

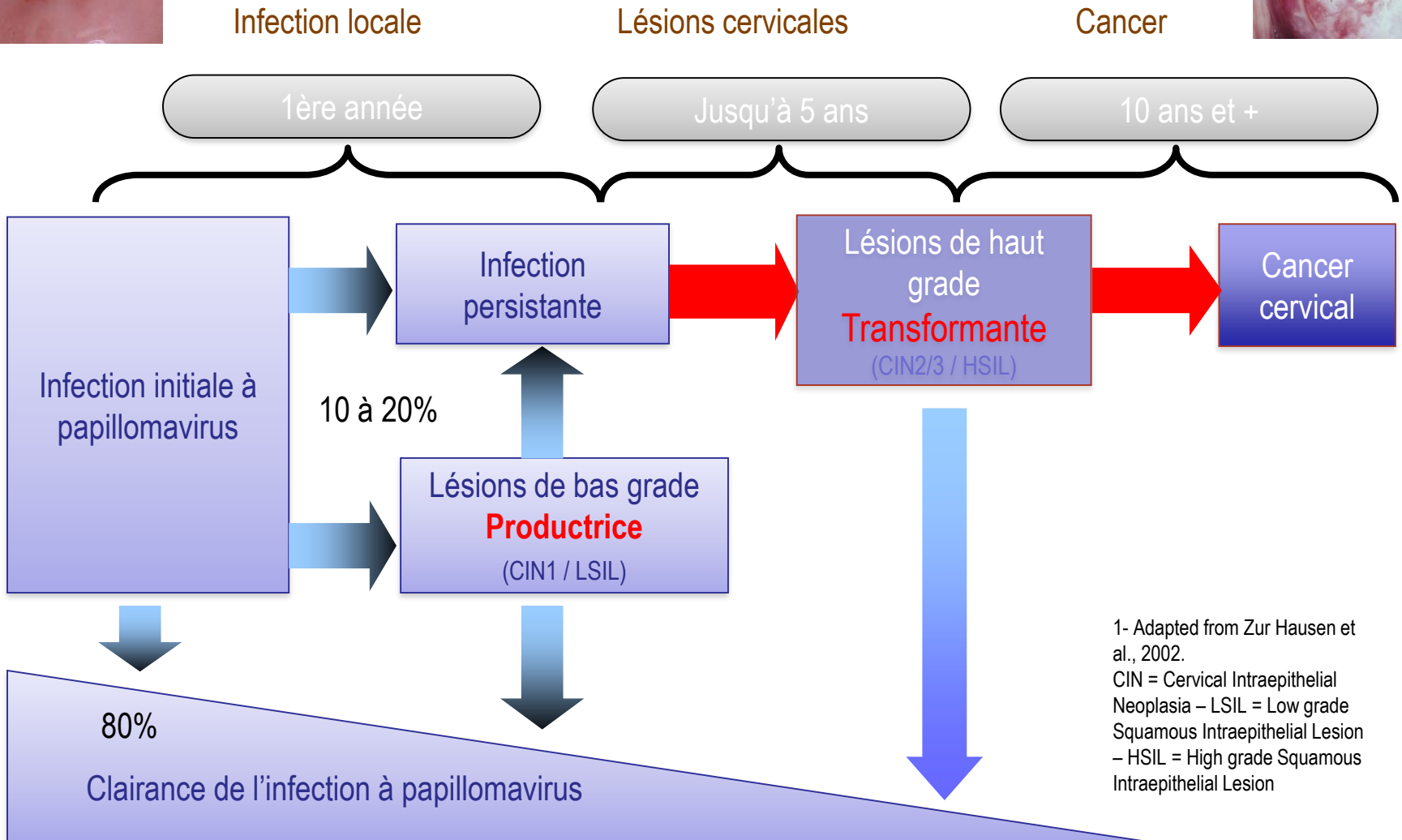
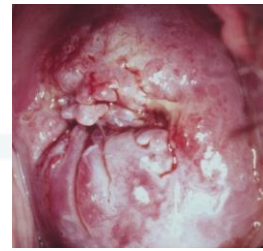
Quand faut il traiter les CIN1 ?

JOURNEES JEAN COHEN 2015
Gynécologie Obstétrique et Reproduction
6 novembre 2015

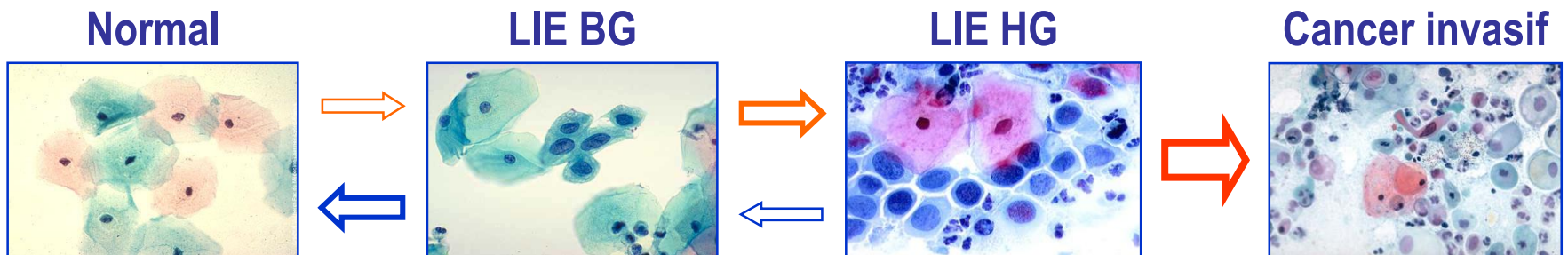
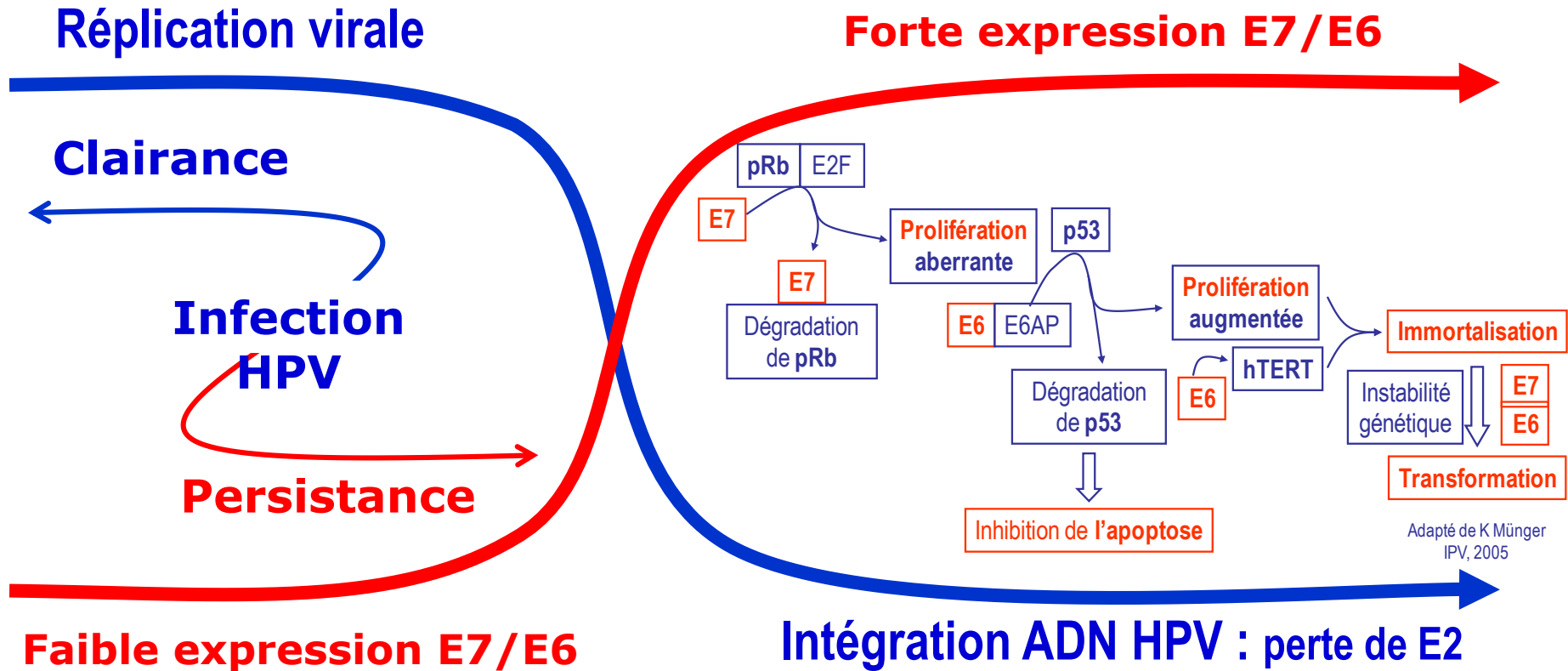
Dr Hélène BORNE
PARIS 75008



De l'infection HPV-HR au cancer du col



LSIL : Infection productrice / HSIL : Infection transformante



Prise de décision à partir d'une preuve

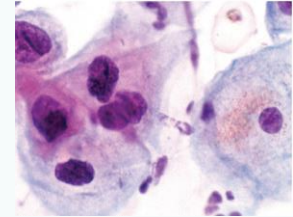
Cytologie

Frottis **ASCUS** : Probabilité de haut grade **4 à 7%**

Frottis **ASC-H** : Probabilité de haut grade **40 %**

Frottis **LSIL** : Probabilité de haut grade **10 à 20 %**

Frottis **HSIL** : Probabilité de haut grade **70%**



Diagnostic Colposcopique

Preuve Histologique : CIN

Classification histologique : OMS 2014

Lésion LSIL : CIN1 + Koilocytes

Lésion HSIL = CIN2 ou 3

Adénocarcinoma in situ

Superficialy invasive squamous carcinoma

Invasive squamous or glandular carcinoma

En cas de doute histologique (CIN2...) entre LSIL et HSIL

la surexpression de P16 en histologie différenciera une lésion proliférative LSIL d'une lésion transformante qui sera classée HSIL

Lésion LSIL

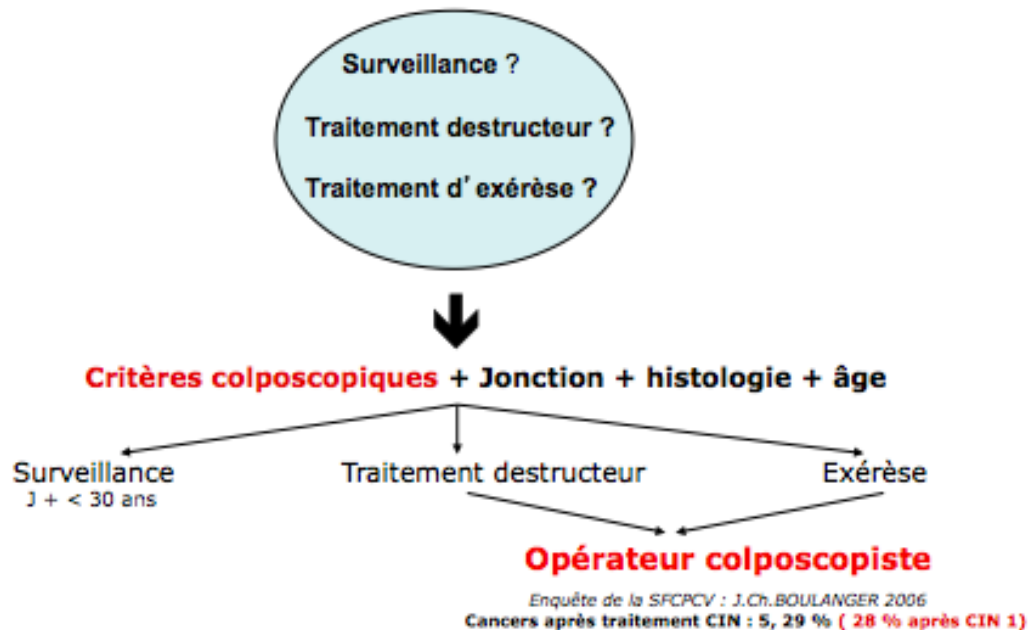
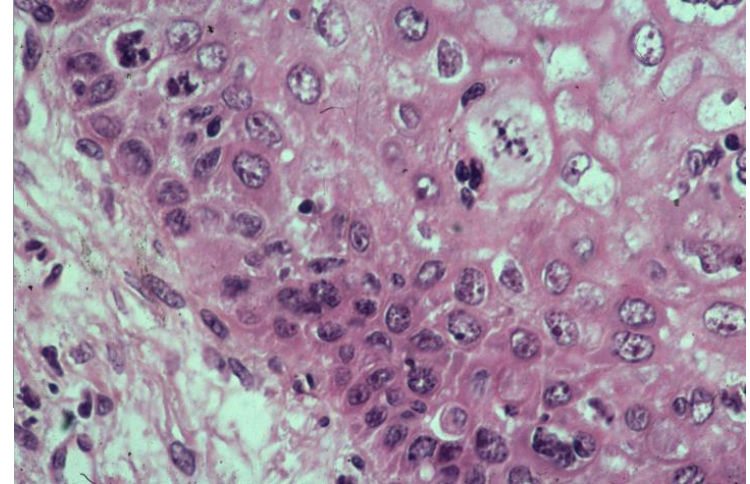
CIN 1 + HPV →

Hyperplasie des couches basales

Anomalies cellules + mitoses : 1/3 inf de l' épith

Persistance d'une bonne différenciation en surface

Koilocytes



Colposcopie : **Sensibilité > spécificité**

- Une impression colposcopique de Bas grade sous évalue 20 à 22% de Haut grades **Mitchell** MF, al Obstet Gynecol. 1998 Apr;91(4):626-31.

Evaluation du site des biopsies par opérateur entraîné ... (Baldauf 1997)

Concordances inter-observateur : 74,4 %

Concordances intra-observateur : 85 %



Charte de qualité SFCPCV

- **Frottis référant** : Spécificité d'autant meilleure que le frottis référant reflète une lésion sévère : ASC-H, Haut grade, Atypies glandulaire

• **Typage viral**

En cas d'ASCUS : le filtre d'un test HPV positif augmente la Spécificité

- **P16 + KI67 en cytologie** dans l'avenir ?

• **Age**

• **Tabac**

Traitements

Traitement destructeurs :

Efficacité équivalente au traitement d'exérèse

Soutter et al. Lancet, 1997

Martin-Hirsch PL, Paraskevaides E & Kitchener H. Cochrane Library 2002

Electrocoagulation

Cryothérapie

Laser

Traitement destructeur = Pas de contrôle histologique

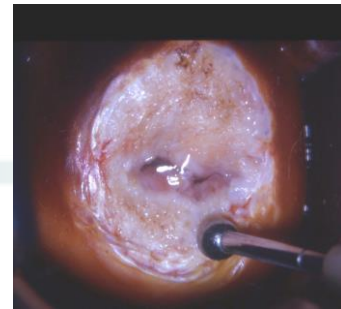
Réservé aux Bas grade dans des mains expertes

Traitement d'exérèse :

- **Risque d'accouchement prématuré** x par un facteur de 1,4 à 7 Kyrgiou 2006
- Risque de **prématurité** lié à la hauteur / volume du cône
- Rupture prématurée des membranes, **faible poids de naissance**

Baldauf JJ et al. J Gynécol Obstet Biol Reprod 2013

Eviter les exérèses sauf si > 40 ans ou/et TZ3

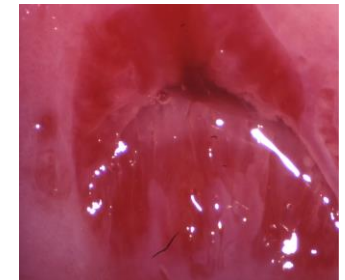
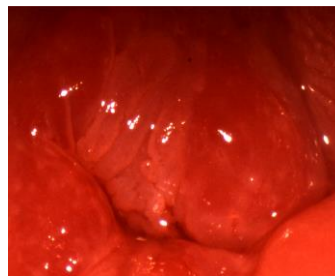
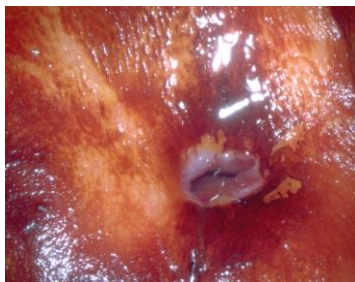


Le traitement = Faux ami !

Complications infectieuses ou obstétricales
Complications de surveillance
Ne met pas totalement à l'abri de récurrences parfois HG

Qualité de la cicatrisation / âge + hauteur et profondeur de la destruction

- Sclérose cicatricielle
- Inflammation
- Fibrose ou congestion sous épithéliale résiduelle
- Métaplasie souvent immature peu acidophile, iodo négative ...
- Prolapsus congestif du glandulaire
- Hyperkératose
- Endométriose 2^{ème}
- Sténose



Traitement destructeur : **Choix parfois inadapté !!!!**

Ce qu'il ne faut surtout pas faire

Penser

~~CIN de Bas grade = LASER~~

~~CIN de Haut grade = Conisation~~

le choix devra dépendre de:

La situation de la zone de jonction

La concordance cyto-colpo-histologique

La compliance

SFCPCV 1983 Dr COUPEZ

- **Col Normal**
 - Exocol
 - Zone de jonction
 - Epithélium glandulaire
- **Ectropion pur**
- **Transformation Normale**
 - Séquelles de transformation normale
- **Transformation Atypique mineure ou majeure .**
 - Grade I (a,b)
 - Grade II (a,b,c)
- **Lésions diverses**
 - Polypes muqueux
 - Papillomes, condylomes
 - Colpites
 - Endométriose
 - Adénose
 - Déciduose
- **Pour toute rubrique peut s'ajouter**
 - Jonction visible ou non: *colposcopie satisfaisante ou non .*
 - Infection
 - Grossesse
 - Traitement hormonal

Synthétique

- *tableaux colposcopiques précis*
- *Conclusion diagnostique colposcopique*
(TAG I et TAG II)

TAG 1 a,b : image **centripète**
20 % CIN bas grade

80 % dystrophie (tr mat/ diff nle)

TAG 2 a,b,c : image **centrifuge**

80 % CIN

20 % col normal ou en métaplasie

IFCPC : Anomalies mineures G1 : **Aucun signe de gravité**

Grade 1 (Anomalie mineure)	Acidophilie fine, irrégulière, avec des contours géographiques	Mosaïques fines Ponctuations fines
Signes non spécifiques	Leucoplasie (kératose, hyperkératose), Erosion Coloration au Lugol (Test de Schiller) : positivité/négativité	

La sémeiologie colposcopique des G1 s'égrene au fur et à mesure des trois temps de l'examen

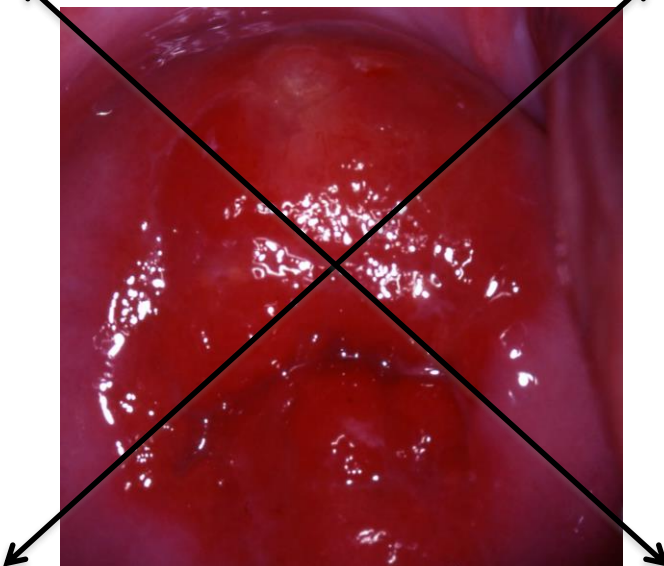
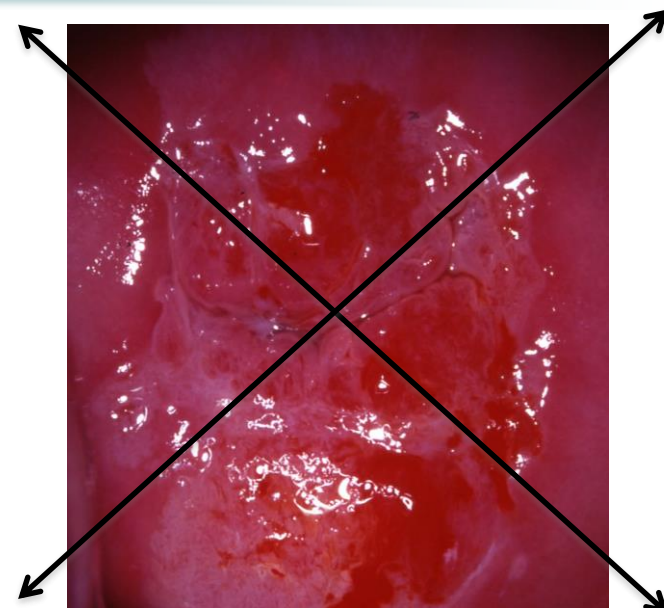
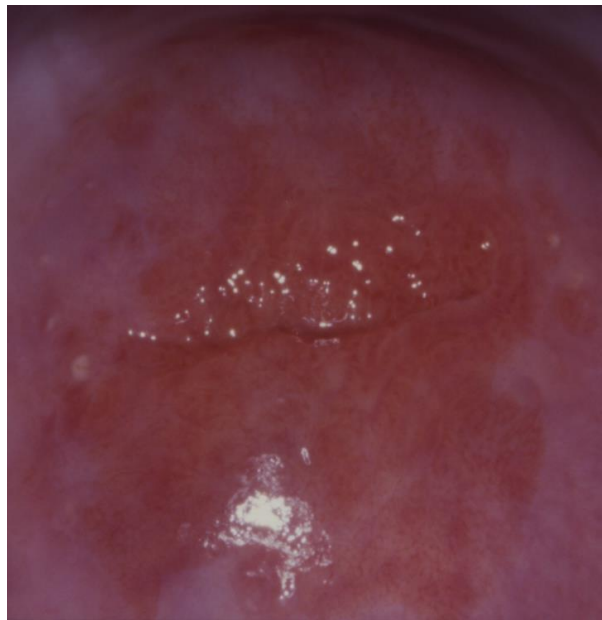
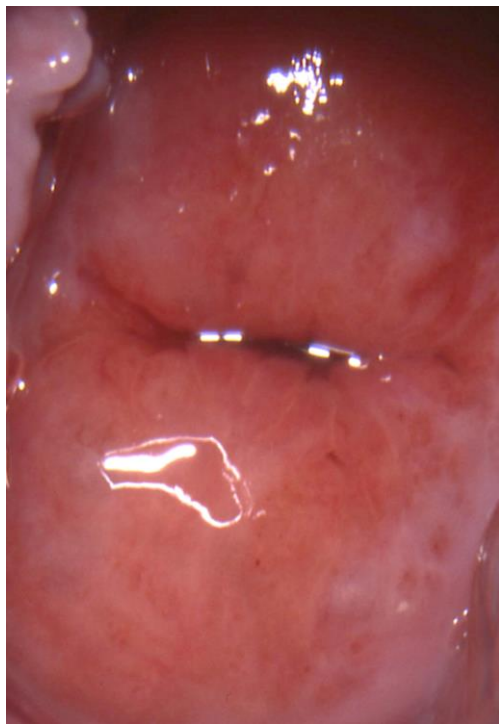
Peu de relief : Image plane de réparation ou faible prolifération

SP +++

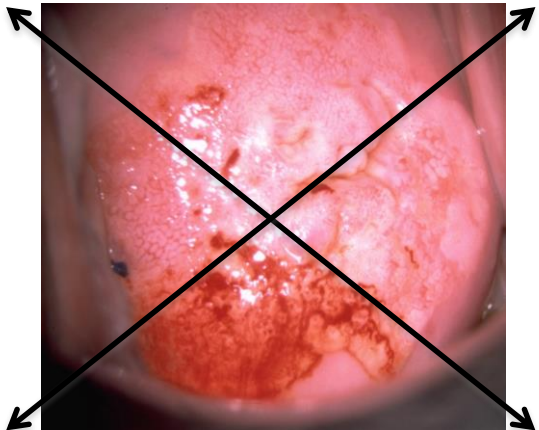
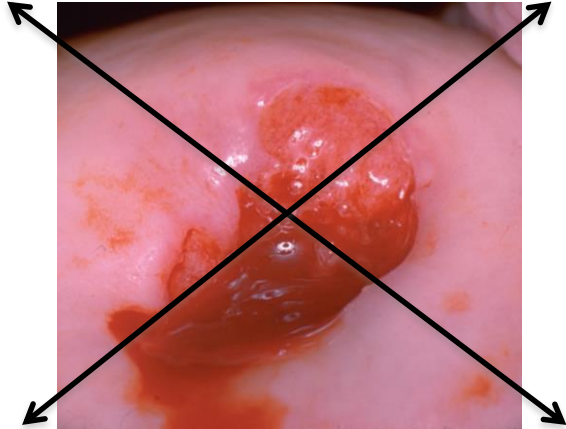
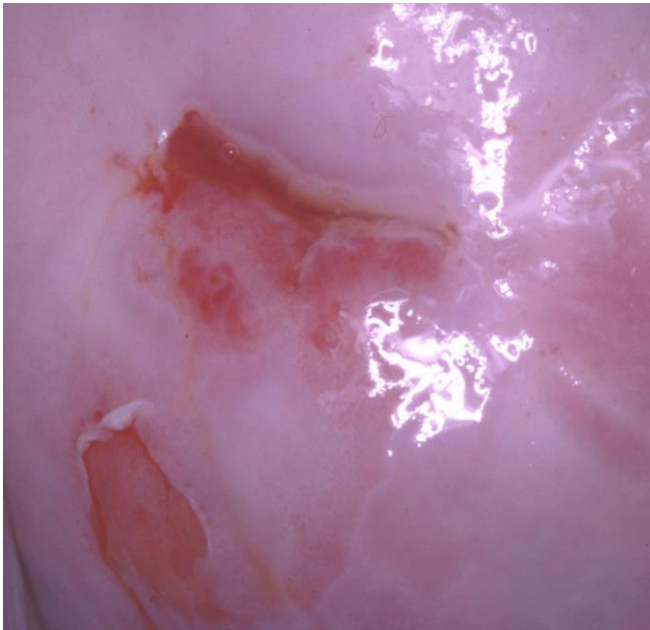
AA

Lugol

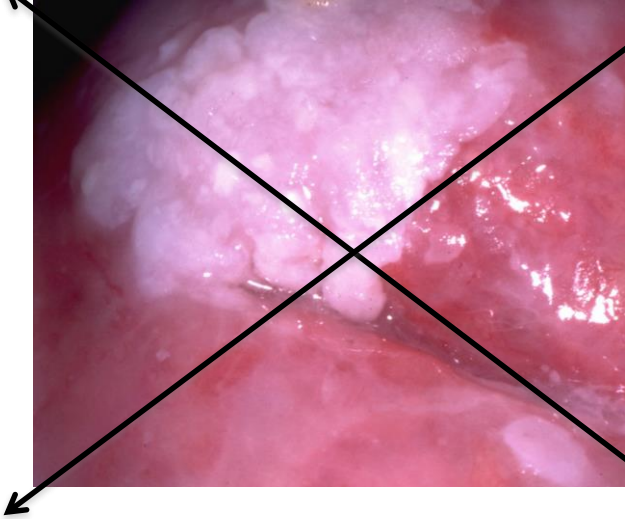
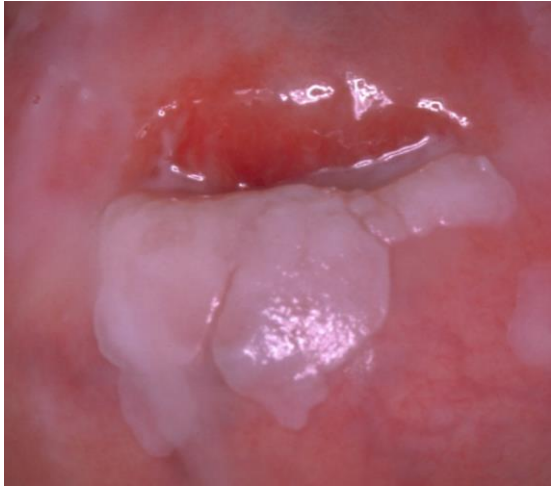
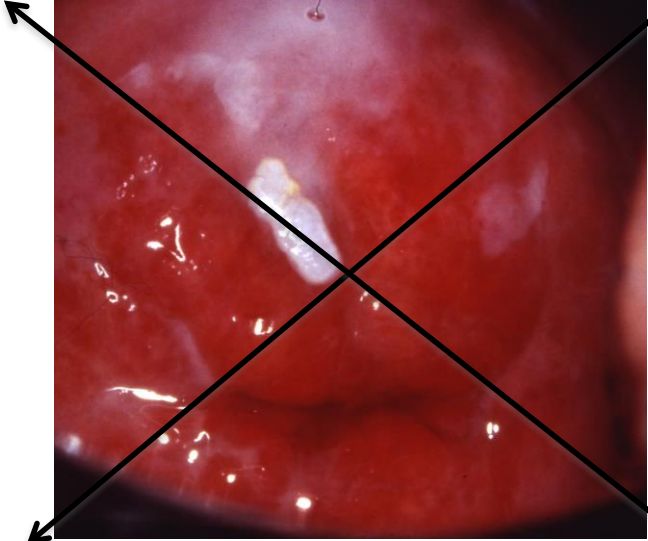
Sans Préparation = **Pas de base congestive**



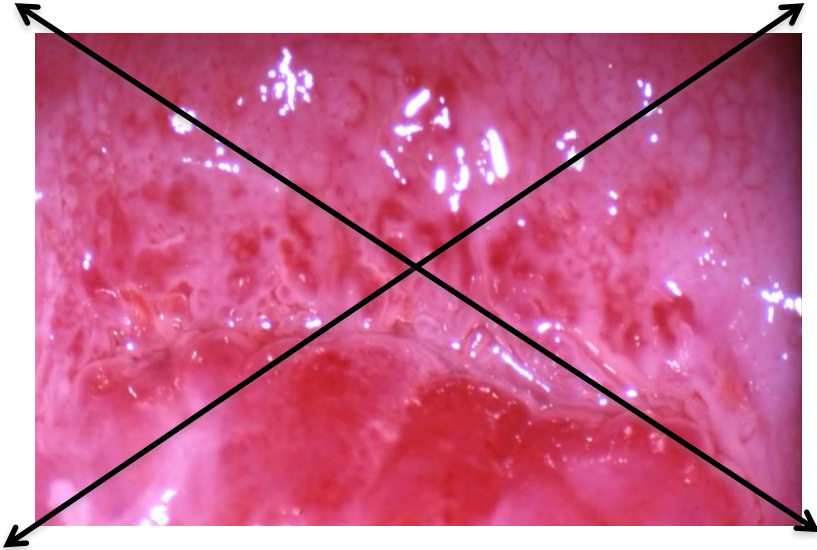
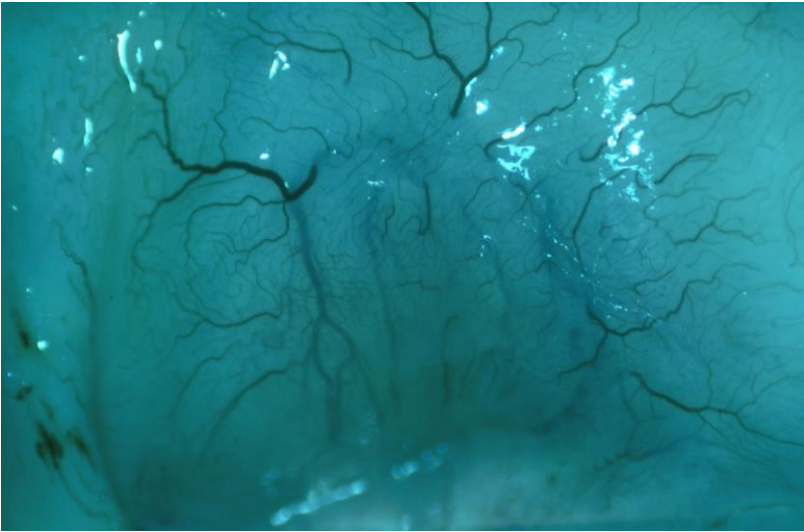
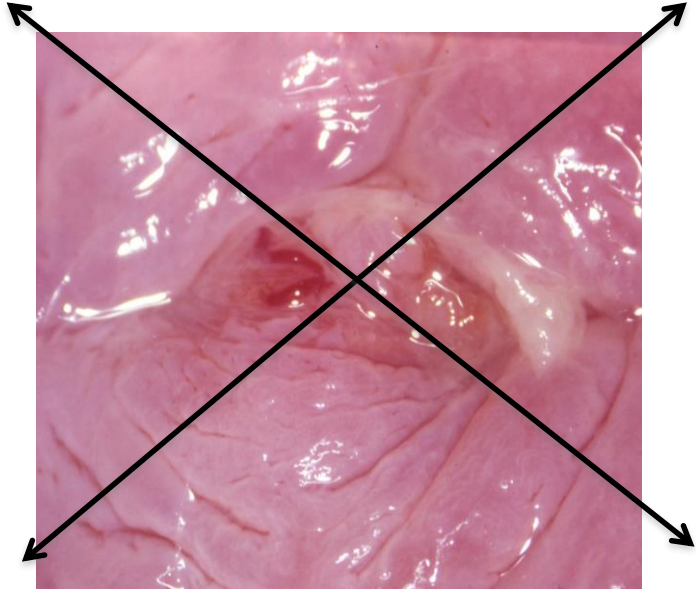
Sans Préparation = Pas d'ulcération ni nécrose



Sans Préparation = **Leucoplasies SANS base congestive**

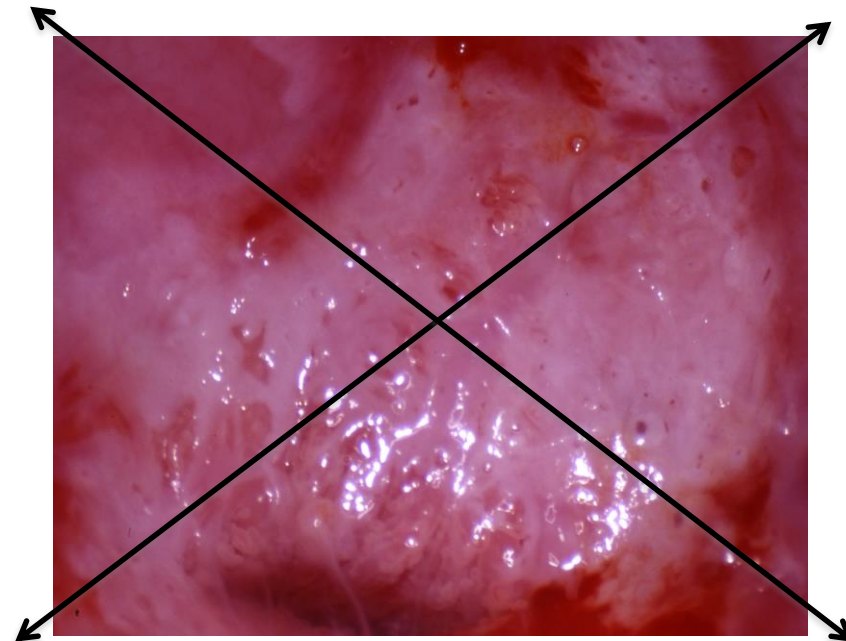
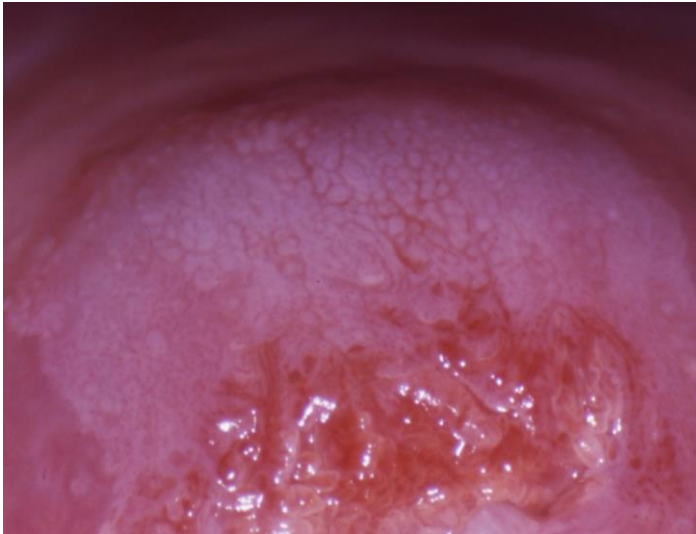


Sans Préparation = Pas de vascularisation anormale

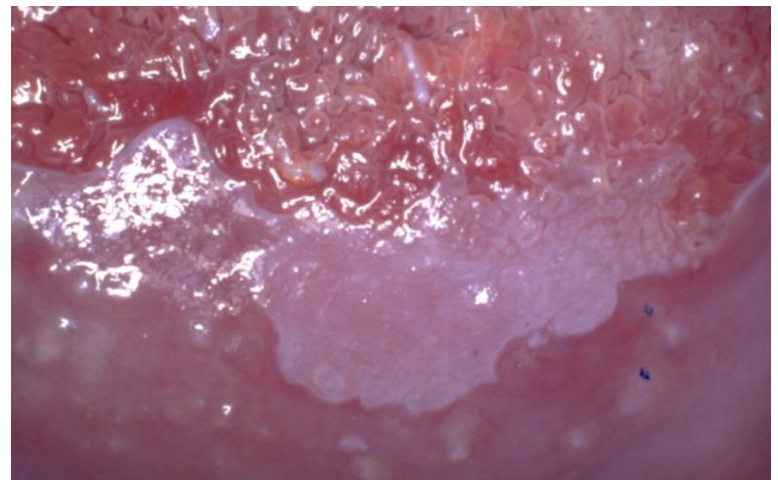
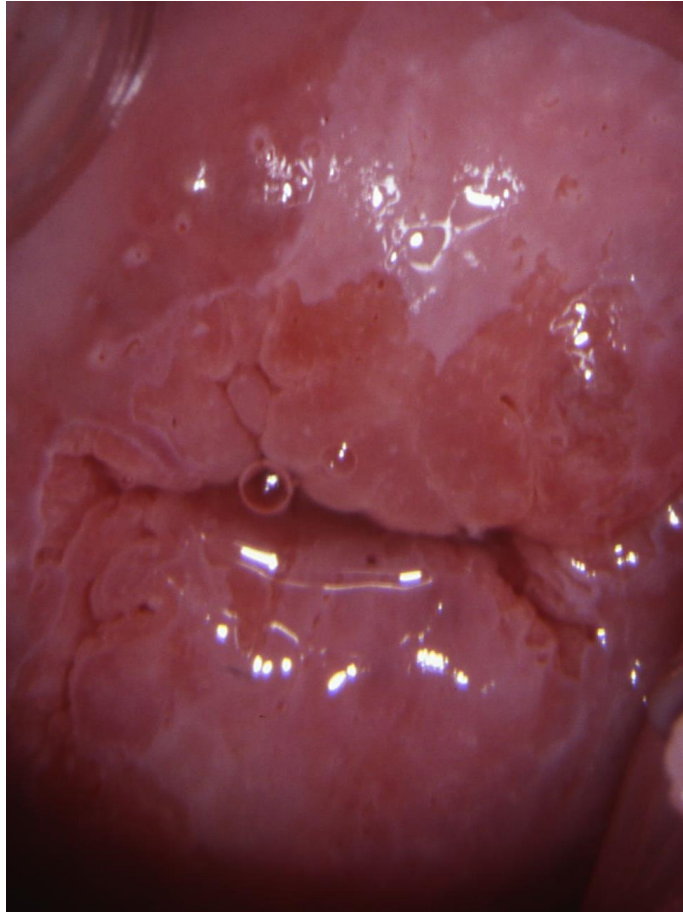


Acide acétique 3 % = **Acidophilie peu épaisse**

Brillante (non mate) **d'apparition lente**

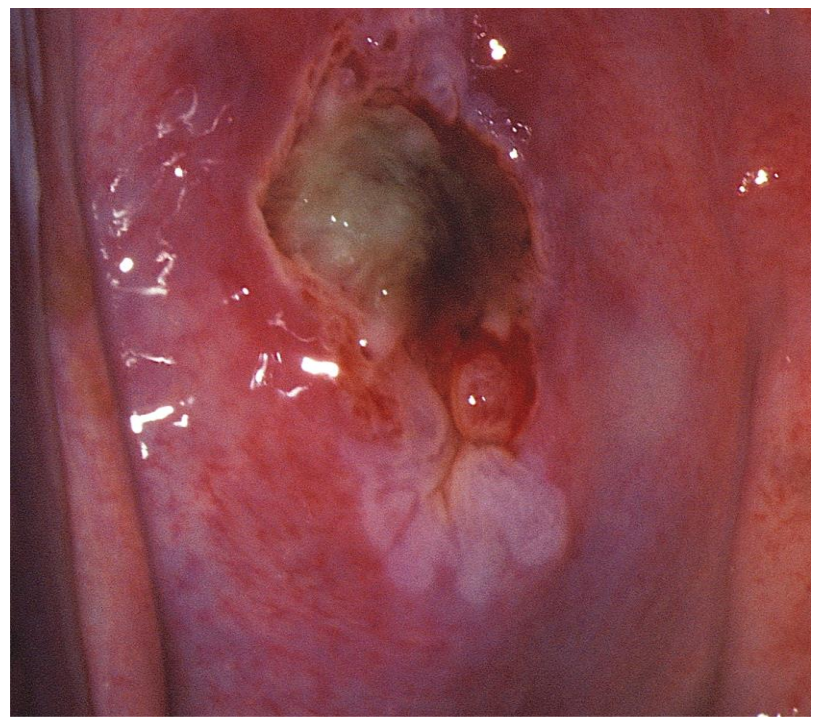


Acide acétique 3 % = **Acidophilie peu épaisse**



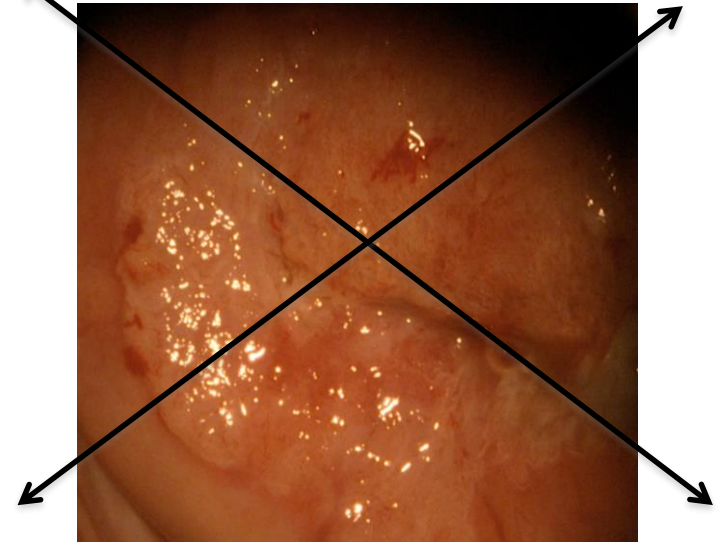
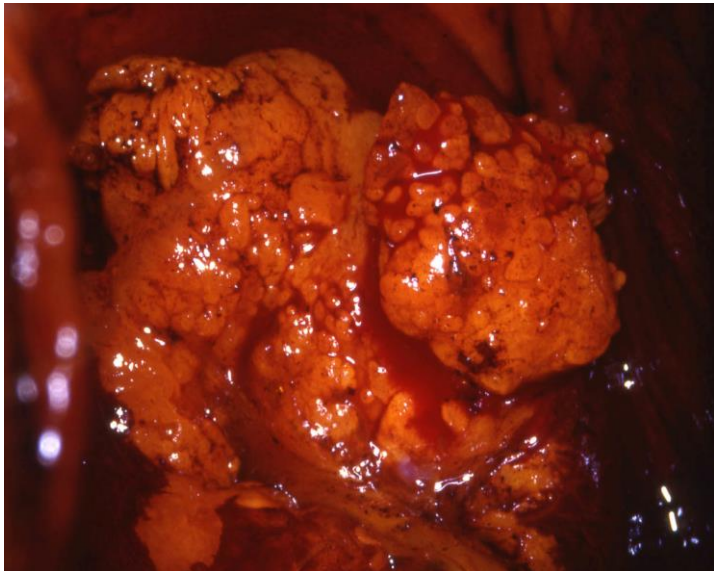
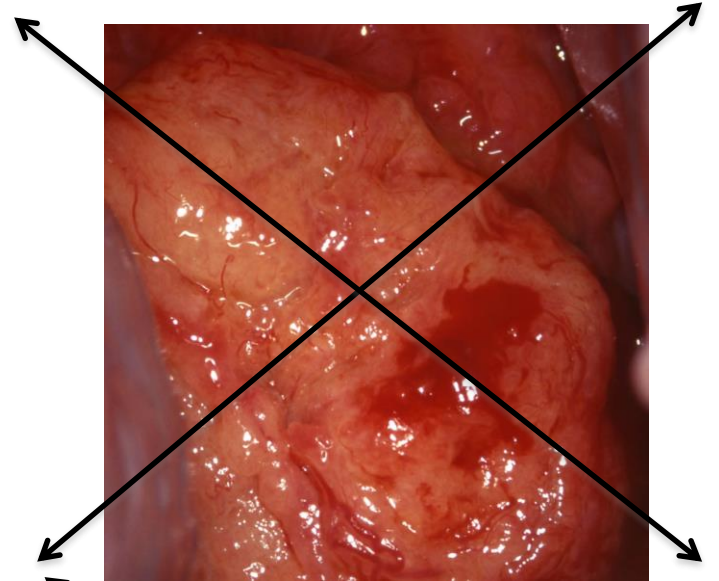
Acide acétique 3 % = **Jonction le + svt visible (TZ1) ou (TZ2)**

Ménopause sans THM : E x 10 jours afin d'éviter (TZ3)

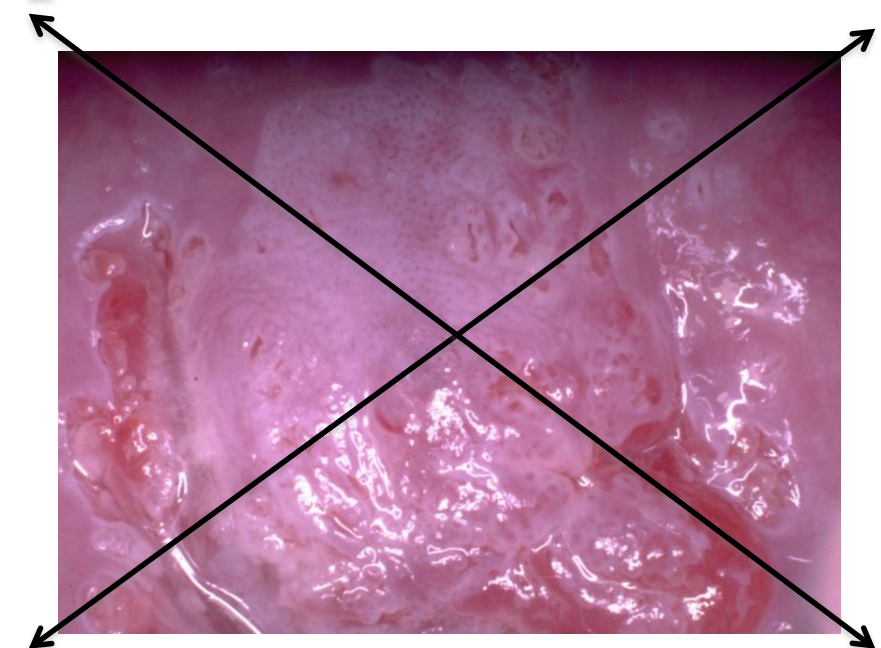
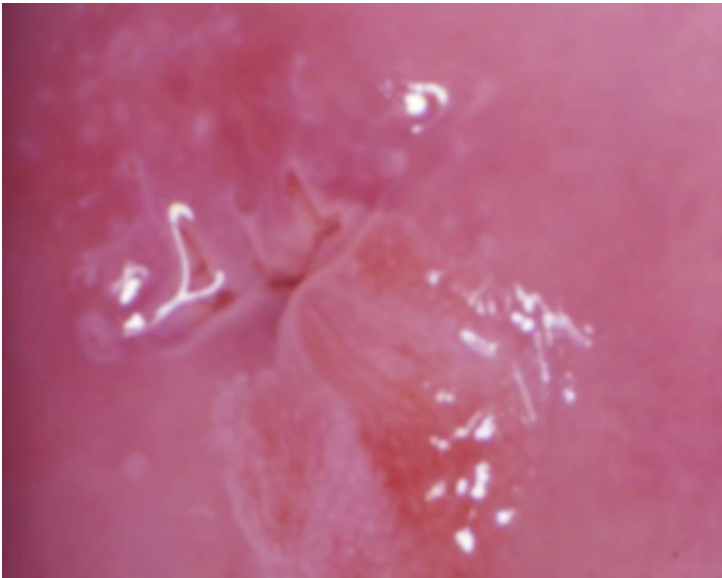
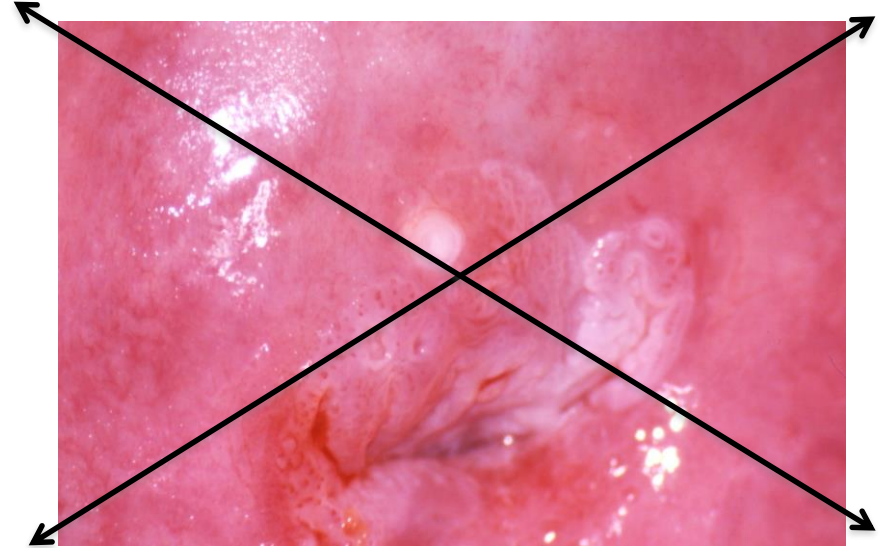


AA 3 % = Pas de zone bourgeonnante très acidophile

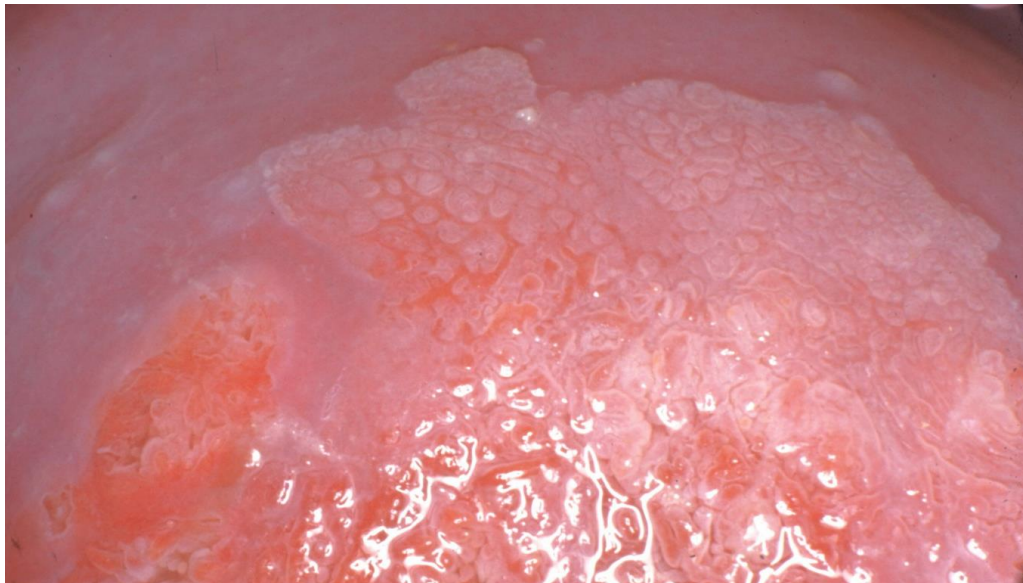
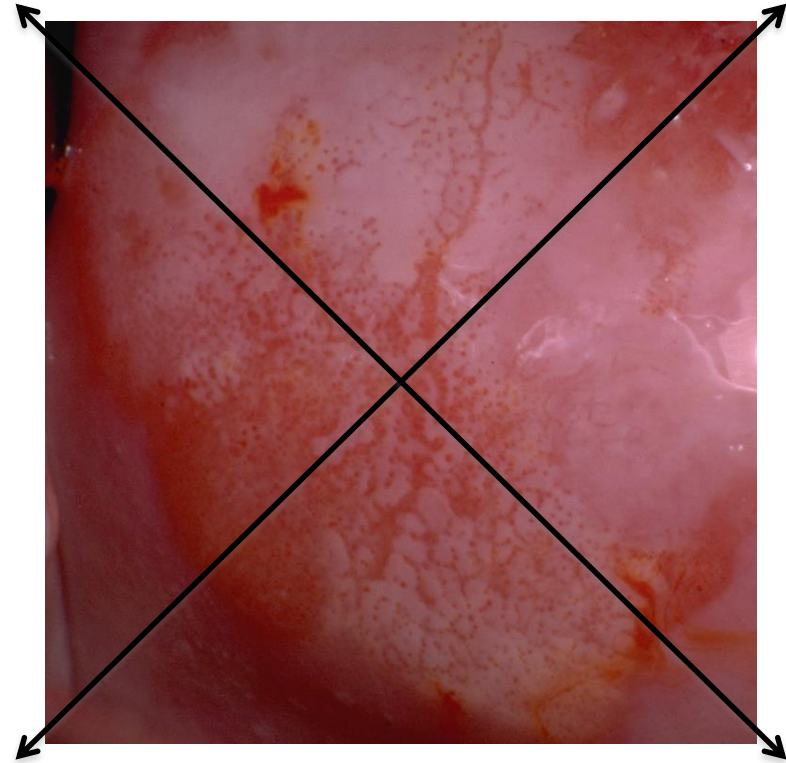
(Papillomes
Reconnaissables
au lugol)



AA 3 % = Pas d'orifices de glandes cernés, déformés en fentes

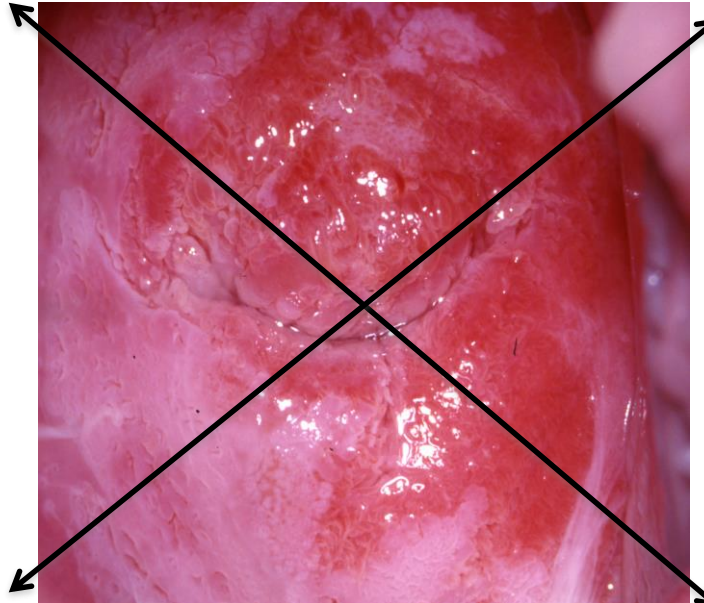
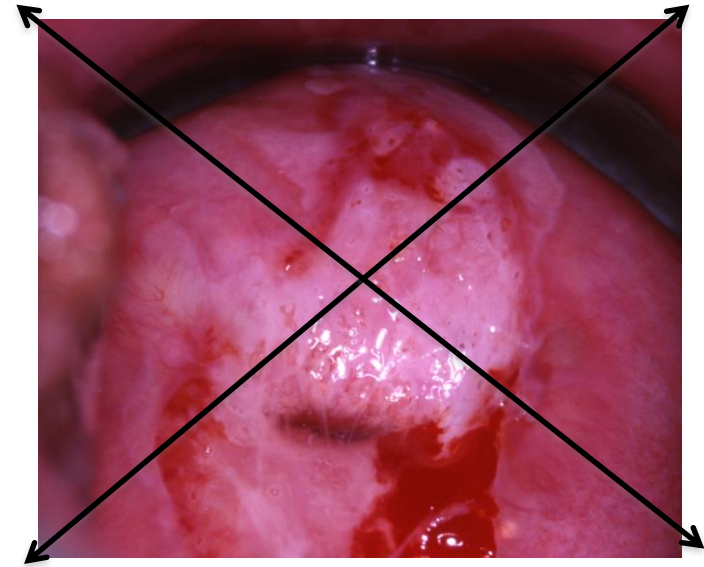
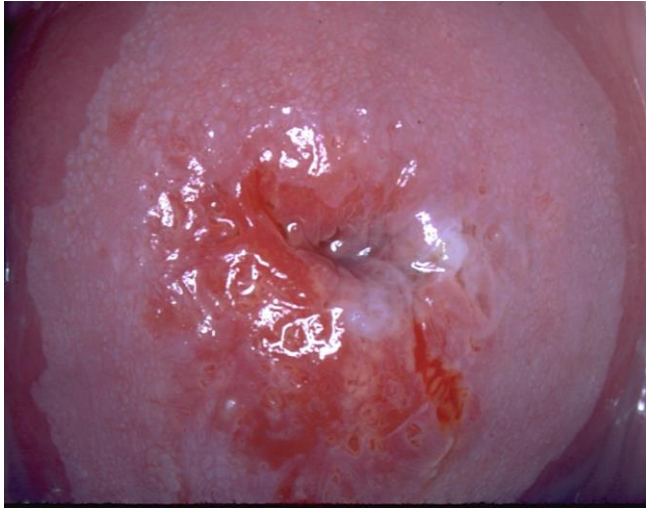


AA3 % = Mosaïques ou Bases peu marquées et régulières

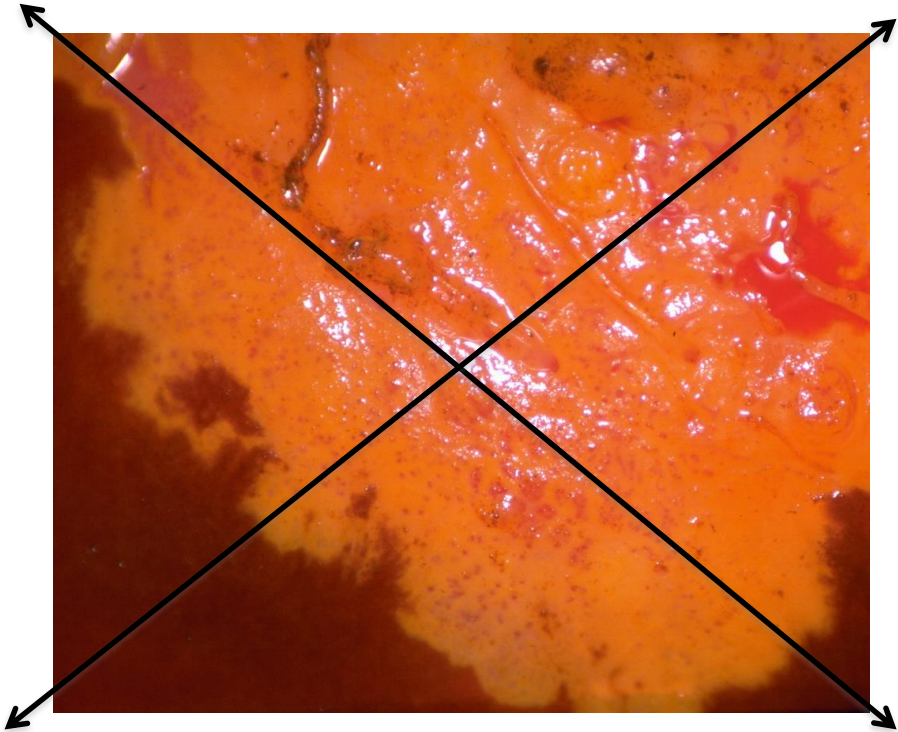


AA 3 % = **La zone rouge est centrale**

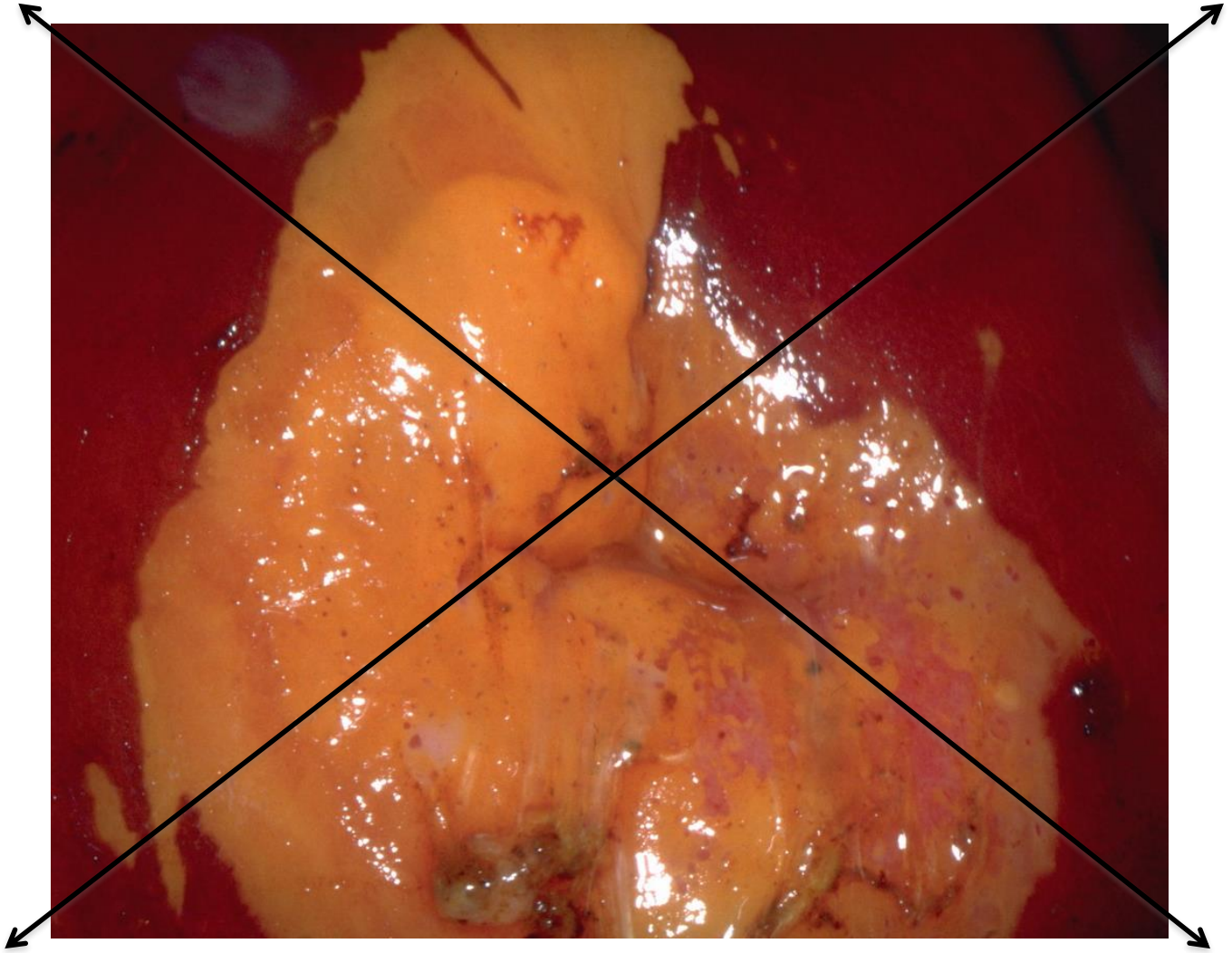
Pas de bourrelet rouge périphérique



Lugol Fort = **Limites nettes**



Lugol Fort = **Pas de iodo négativité prononcée « jaune paille »**



Classification GTQ => Définit la CAT Dr J Luc Mergui (CNGOF 2009)

5 critères permettent de cerner le potentiel évolutif d'une lésion

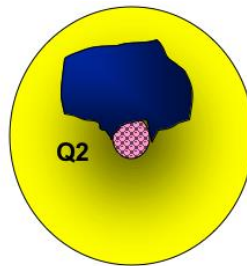
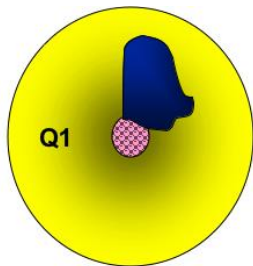
Grade = G : sévérité des images colposcopiques

Type = T : Siège de la lésion

Surface sur les quadrants du col = Q : Etendue de la lésion

Age

Niveau cyto-histologique



Classification GTQ = Classes de risque : Guide au traitement

- Grade
 - **Grade 1** : TA mineure
 - **Grade 2** : TA majeure sans aspect d'invasion
 - **Grade 3** : aspect invasif ou micro-invasif
- Siege
 - **Type 1** : TZ1
 - **Type 2** : TZ 2
 - **Type 3** : TZ 3
- Surface
 - **Q 1**
 - **Q 2**
 - **Q 3-Q 4**
- Age
 - **20-30 ans**
 - **30-39 ans**
 - **> 40 ans**
- Statut Cyto-Histologique
 - **Lésion de Bas grade**
 - **CIN 2**
 - **CIN3**

→ **Tous les voyants sont au vert**
Surveillance ou destruction

Exclure
traitement destructeur

1 critère **rouge**
OU
2 critères **orange**

CAT devant un Bas grade

ANAES 2002

Surveillance 18 mois : cyto-colposcopique semestrielle
>18 mois : Traitement si persistance de la lésion

Destruction si jonction +
Résection si jonction -

Test HPV, Génotypage , P16, ARNm

spécificité des colposcopies proposées
Prise en charge des CIN 1

Quand traiter une Lésion LSIL ? **La sévérité de la lésion**

CIN1 et Condylomes plans : Potentiel évolutif / faible imprévisible

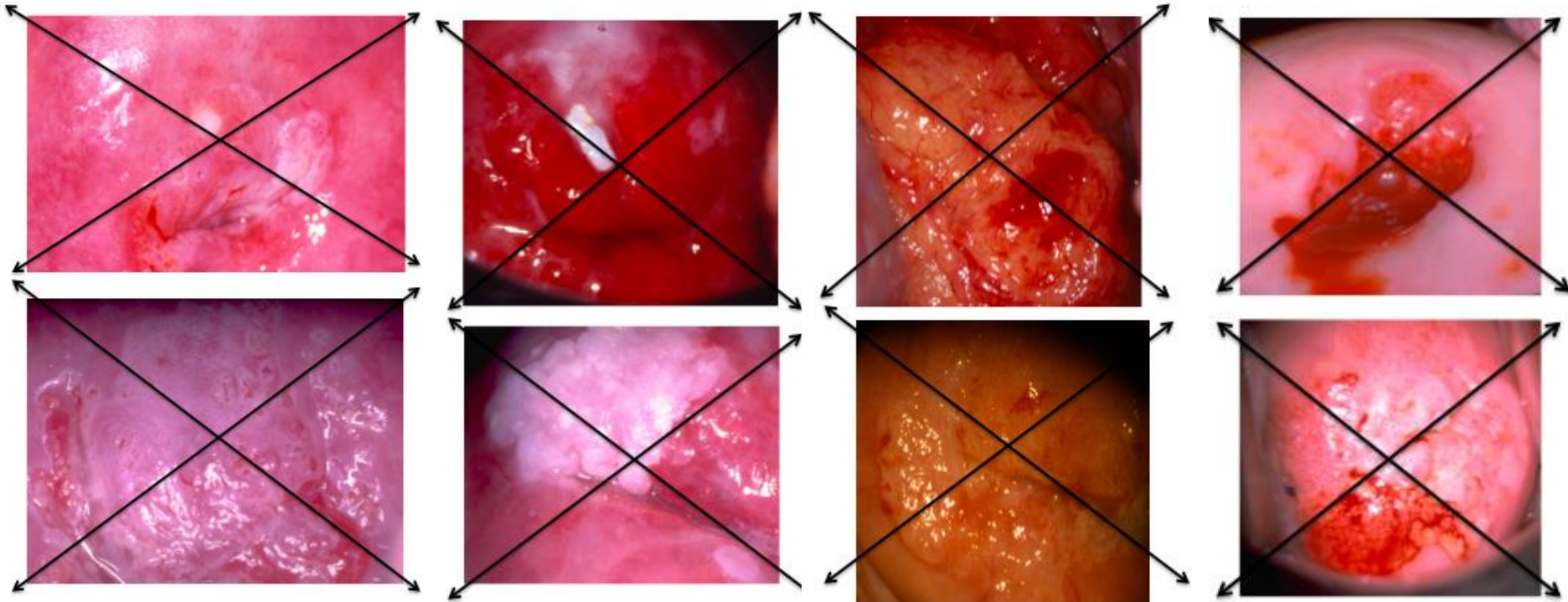
- Régression : 25 à 70 % en 12 à 18 mois
- 4 à 43 % progressent vers un CIN2 à 3 parfois très rapidement (passage ensuite lent vers le cancer) [Bansal N](#) Anticancer Res. 2008
- Régression : 18 à 46 % si HPV 16 ou 18 persistants [Koshiol J](#) Am J Epidemiol. 2008 / [Naucler P](#) Br J Cancer. 2007
- Proposer surveillance chez la femme compliant
- Traitement destructeur **si concordance cyto-colpo-histologique après 24 mois de persistance** ou en cas d'aggravation

Quand traiter une Lésion LSIL ? **L'âge**

- < 0,5 % des cancers invasifs en France avant 25 ans
 - [Belot A](#) Rev Epidemiol Sante Publique. 2008
- Bilan colposcopique < 25ans nécessaire mais exceptionnel en cas de métrorragies inexpliquées
- Régression des CIN surtout chez la F jeune
- **Ne proposer un traitement qu'après 25 ans**
 - En cas d'aggravation d'un CIN1
 - Après 18 mois de surveillance sans régression
 - Non compliance

Quand traiter une Lésion LSIL ? **Aspect colposcopique**

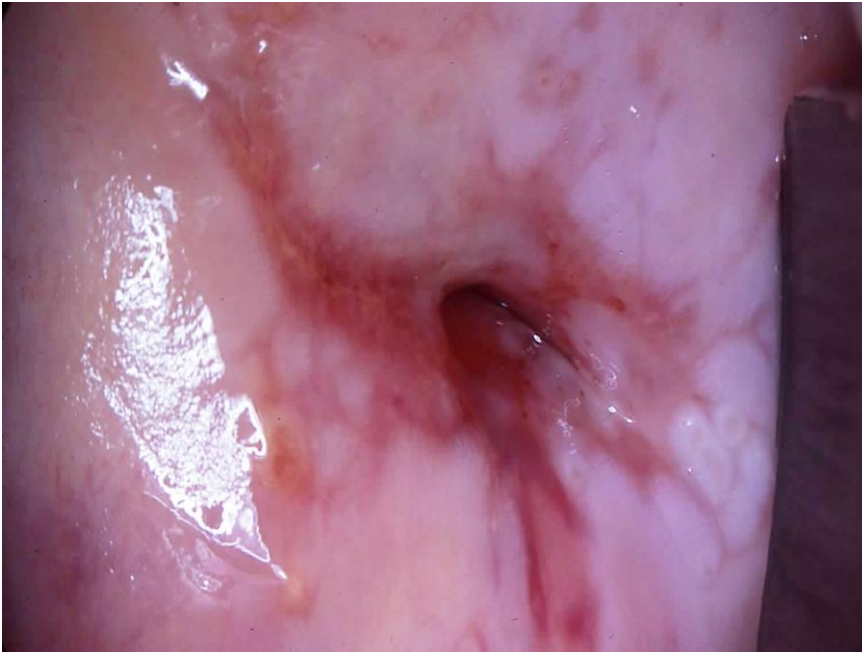
Jamais de signes colposcopiques très péjoratifs



Quand traiter une Lésion LSIL ? **La date du traitement**

Ne traiter qu'en début de cycle

Pour éviter des **greffes endométriosiques**
sources de métrorragies provoquées et douleurs

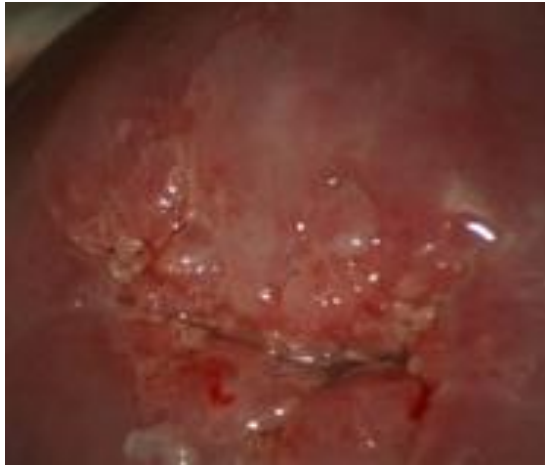


Quand traiter une Lésion LSIL ? **Après bilan infectieux pré-op**

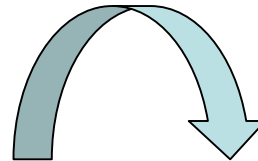
Éliminer ou traiter une infection cervico-vaginale
afin d'éviter un saignement per opératoire et/ ou une IGH secondaire



Quand traiter une Lésion LSIL ? cas de l'immunodépression



- Récidives post thérapeutiques extrêmement fréquentes (CD4 < 200)
- Taux de progression relativement bas [Massad LS Obstet Gynecol. 2004](#)



Surveillance Cyto-colposcopique /6 mois en cas de CIN1 ou 2
Ne traiter qu'au stade de lésion de haut grade

Quand traiter une Lésion LSIL ? **Durant la grossesse**

- Programmer la colposcopie le plus rapidement possible
- Seul intérêt de la colposcopie en cours de grossesse :
ELIMINER micro-invasion ou invasion
- **CIN1,2,3 / TZ1 ou 2** : **surveillance recommandée** durant la grossesse
 - Contrôle colposcopique à 32 SA
 - Bilan cyto-colposcopique au 3^{ème} mois du Post partum



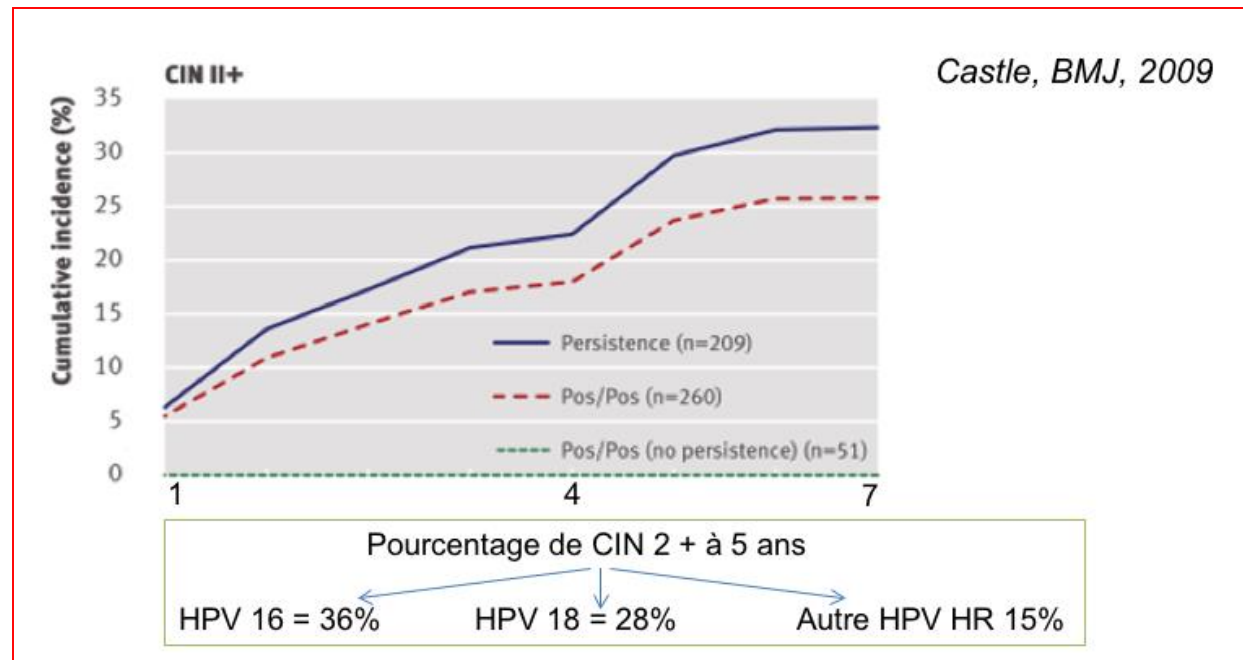
Intégrer le génotypage partiel 16-18 ?

Etude de **Khan MJ** (2005) : Incidence des CIN 3 liée à HPV-HR 13229 ↓ suivies 10 ANS

	HC2+ HPV16+	HC2+ HPV16- HPV18+	HC2+ HPV16- HPV18-	HC2-
Risque à 10 ans de CIN3	17,20%	13,60%	3,00%	0,8%

Khan MJ et al. J Natl cancer Inst 2005

Castle 2009



Génotypage partiel 16-18 (NR)

Un rapport sexuel la veille = source d'infection transitoire NCS !!!

Pas de décision thérapeutique sur un seul génotypage isolé !

HPV **16, 18**, prédominant dans les cancers en Europe, suivis des **33, 31, 45**

le principal facteur de risque : La persistance de l'infection par un même HPV-HR

Persistance signification très forte pour les types **16 et 18** (Clifford GM 2005)

Lésion LSIL - HPV16 + => Risque CIN3 x 4

CIN1 + Génotypage 16-18 | **Positif** => **Surveillance rapprochée ou traitement**

Négatif => **surveillance plus espacée**

Détection de l'ARN messenger (NR)

L'ARN messenger n'est présent que



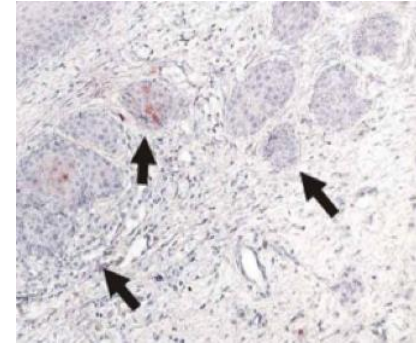
Milieu liquide adapté
Brosses adaptées

- **si le virus est actif**
 - s'il y a production des protéines transformantes E6 et E7
- **Meilleure spécificité / Test HPV consensus**
- **Marqueur d'un risque évolutif réel**

Lésion LSIL / ARNm négatif = surveillance

Surexpression de la **Proteine P 16** en immuno-marquage (NR)

Témoin du dérèglement du cycle cell suite à l'expression de l'oncogène viral E7,
La P16 marque noyau et cytoplasme des cellules dysplasiques



CIN1 et marquage P16 diffus : Prédicatif de progression

(Negri, Virhows Arch 2004 - Pino M Am J Obst et Gynecol 2009))

Marquage P16 négatif : prédictif des lésions qui vont régresser

J J Baldauf : VPP : 90,3% Spécificité 94,1%

Lésion LSIL = P16 négative ou uniquement 1/3 inf de l'épith

Bas grade/ P 16 négative = surveillance

Ecueil à la surveillance

- **Perdues de vues ... 40 % !!!!**

Observance diminue / temps

11 % d'abandon à 6 mois, 20 % à 2 ans ... (Nasiell K 1986 + Quinlivan JA 2005)

=> **Sélection des patientes**

=> **Organisation du suivi** : *Alarmes sur dossier patient informatisé*

- **Angoisse du corps médical**

– La destruction ou même l'exérèse sont souvent préférées par le médecin ...

Enquête INCA basée sur PMSI 2007 : 20 % de conisation pour CIN1 !!!!!

- **Angoisse de la patiente** parfois impossible à juguler ...

CONCLUSION

Exérèse des lésions de haut grade

Surveillance des Lésions de Bas Grade

Tout particulièrement avant 35 ans

Ne pas être alarmiste et éviter de parler de pré-cancer

Faible taux de progression (NP 2)

La conisation n'est pas sans morbidité et **doit être limitée** (NP 2)

Profil (Perdues de vue)

Dans l'avenir : **Concordance Cyto-Colpo-Histo-Virologique**

Cas ambigu ou Jonction non suivie

- **Test HPV-HR consensus négatif** (35%)
- **Génotypage HPV 16 négatif** (80 %)
- **ARNm négatif** (65%)
- **P 16 négatif** (80 %)

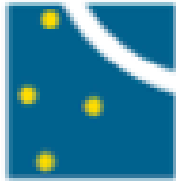


Surveiller

- **Génotypage HPV 16 positif**
- **ARNm positif**
- **P 16 positif**



Traiter



St Cloud

CENTRE HOSPITALIER
DES QUATRE VILLES



Merci de votre attention

Colposcopie et pathologie cervico-vaginale

Responsable : D. Luton, Professeur, H. Borne, Docteur

Diplôme Inter-universitaire

CHU Bichat Claude Bernard PARIS



Dr Hélène BORNE
PARIS 75008