

ITEM 297 : TUMEUR DU COL UTERIN

- Anatomie physiologie :

Muqueuse exocervicale = muqueuse pavimenteuse malpighienne. Muqueuse endocervicale = muqueuse cylindrique.

La zone de jonction pavimento-cylindrique est **hormono-dépendante** (= localisation variable)

- Puberté/ grossesse / TH progestatif : réapparition physiologique de la muqueuse cylindrique sur l'exocol = Ectropion
- Ménopause : La jonction pavimento-cylindrique se rétracte dans le canal endocervical

- **Ectropion** = réapparition physiologique de la muqueuse cylindrique sur l'exocol → surface dynamique, de régénération, active à partir de cellules de réserve sous forme de métaplasie malpighienne = **Zone de transformation propice à l'infection à HPV**

Histoire naturelle : apparition au niveau de la **zone de jonction pavimento-cylindrique**

- FdR principal = **infection à HPV de haut risque oncogène** : sans conséquence clinique, régresse dans 90% des cas
- **Néoplasie intra-épithéliale cervicale** (CIN) : évolue vers un cancer du col (< 1% des CIN1, proportion plus élevée pour les CIN2 et 3, délai entre 5 et 20 ans ou plus rapidement si HPV-16), ou régresse spontanément (**70%** des CIN1, **40%** des CIN2 sur 2 ans). Augmentation de l'incidence et diminution de l'âge des patientes
- **Adénocarcinome in situ** (1% des lésions précancéreuses) : chez la femme de 25-30 ans, 90% HPV-induit (HPV 18 ++)
- **Cancer du col utérin** : franchissement de la lame basale par les cellules cancéreuses

PAPILLOMAVIRUS	<p>HPV = virus à ADN à transmission direct par contact cutané ou muqueux (rapports sexuels, même protégé par un préservatif), de 120 types différents (40 ont un tropisme génital)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection très fréquente (80% des femmes), le plus souvent transitoire, régression spontanée en 1 à 2 ans (90% des cas) - HPV à haut risque oncogène (16++, 18++, 31, 33, 35...) : à l'origine de cancer du col (retrouvé dans 99,7% des cas), ORL (oropharynx et amygdale) de l'anus, du pénis, de la vulve et du vagin - HPV à bas risque (6, 11...) : condylomes acuminés - FdR d'infection à HPV : Partenaires multiples, tabac, femmes jeunes. <p>→ Test HPV : recherche de la présence d'ADN viral des HPV de haut risque (VPN proche de 100%)</p>
	<p>Vaccination anti-HPV</p> <p>= Vaccins préparés à partir de particules virales non infectantes (virus like particule L1)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gardasil® = vaccin tétravalent : HPV de haut risque 16 et 18 + HPV de bas risque 6 et 11 - Gardasil 9 = vaccin nonavalent : Gardasil® + sérotypes 31, 33, 45, 52, 58 - Cervarix® = vaccin bivalent : HPV de haut risque 16 et 18 <p>- Indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> . vaccination de toutes les filles et de tous les garçons de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible de 15 à 19 ans révolus. La vaccination reste recommandée jusqu'à 26 ans pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (<i>mise à jour HAS 2019</i>) . en 3 injections à M0, M1/M2 et M6 - Prévient 50% des lésions intra-épithéliales de haut grade et 70% des cancers invasifs du col de l'utérus - Prévention du condylome acuminé par le Gardasil® <p>→ Taux de couverture en France très faible = 17%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dépistage reste indispensable

NEOPLASIE INTRA-EPITHELIALE CERVICALE

= **Lésion précancéreuse asymptomatique** : anomalie de l'épithélium pavimenteux, naissant à la zone de jonction entre épithélium pavimenteux (exocol) et cylindrique (endocol), particulièrement fragile aux infections par HPV

- Le délai moyen entre la contamination HPV et la survenue d'une néoplasie intra-cervicale est de **10 à 12 ans**

Dépistage	Frottis cervico-utérin		<p>= Dépistage individuel : 1^{er} FCU à 25 ans, contrôlé à 1 an puis réalisé tous les 3 ans jusqu'à 65 ans, chez toutes les femmes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dépistage pendant la grossesse possible - Très spécifique (> 95%) mais peu sensible (50-80%) → Sa réalisation diminue de 90% le risque de cancer - Mise à jour HAS 2019 : pour les femmes de 30 à 65 ans : <ul style="list-style-type: none"> . Dépistage primaire par test HPV (et non plus par frottis standard) (test HPV 3 ans après frottis normal à partir de 30 ans) . Si test HPV négatif : délai de 5 ans avant un nouveau test
		Méthode	<p>= Spatule d'Ayre pour l'exocol et cytobrosse pour l'endocol (ou endobrosse si jonction squamo-cylindrique endo-cervicale) : en dehors des règles, en l'absence d'infection, à distance d'un rapport sexuel, avant le TV, après pose d'un spéculum sans lubrifiant</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frottis conventionnel (prélèvement étalé sur une lame) : récupération de seulement 20-30% des cellules de la cytobrosse, qualité d'étalement aléatoire - Frottis en phase liquide : récupération de la quasi-totalité des cellules, recherche d'HPV ou d'autre pathogène possible sur le même prélèvement, mais coût plus élevé → Qualité du prélèvement : aucune valeur si ne comporte pas de cellules glandulaires
		Résultat	<p>Classification de Bethesda : ininterprétable (à refaire), normal, inflammatoire (normal) ou anormal</p> <ul style="list-style-type: none"> - AGC : atypie des cellules glandulaires - ASC-US (3-5%) : atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée - ASC-H (rare) : signification indéterminée mais plus inquiétant (40% de haut grade) - LIEBG (ou LSIL : 2%) : lésion intra-épithéliale de bas grade - LIEHG (ou HSIL : 0,5%) : lésion intra-épithéliale de haut grade (RR à 40% d'évolution en cancer) → Le FCU est un examen de dépistage : corrélation imparfaite avec les résultats histologiques
	CAT	ASC-US	<p>= Frottis indéterminé : normal dans 90% des cas, mais lésion intra-épithéliale dans 10% des cas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'HPV à haut risque : - Si HPV- : VPN proche de 100% → reprise du FCU à 3 ans - Si HPV+ : réalisation d'une colposcopie ± biopsies - MàJ HAS 2019 : à partir de 30 ans dépistage primaire par test HPV : <ul style="list-style-type: none"> - si test HPV négatif : test HPV à refaire à 5 ans - si test HPV positif : frottis standard → si ASC-US+ → colposcopie → si négatif → test HPV à 1 an : si négatif test HPV à 5ans ; si positif colposcopie
		AGC	<p>Si < 45 ans : Test HPV, colposcopie si test +, curetage endocervical, contrôle FCU à 3 ans si négatif</p> <p>Si > 45 ans : exploration utérine (écho pelvienne et biopsie endométriale + test HPV)</p>
		LSIL	<p>= Dysplasie de bas grade : 2/3 disparaissent spontanément</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colposcopie d'emblée
		HSIL ou ASC-H	<ul style="list-style-type: none"> - Colposcopie avec biopsie d'emblée
Diagnostic	Colposcopie		<p>→ Indication:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Atypie glandulaire (d'emblée) : endocervicale, endométriale ou ADK endocervical . Atypie pavimenteuse : ASC-H ou HSIL (d'emblée), ASC-US/AGC avec HPV+ ou LSIL <p>Colposcope : visualisation du col et réalisation des biopsies, idéalement en 1^{ère} partie de cycle (col ouvert)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen du col sans préparation : tuméfaction, ulcération, vascularisation (filtre vert), leucoplasie... - Application d'acide acétique = zone blanche acidophile (riches en protéines) : visualisation de la zone de jonction cylindro-malpighienne et d'éventuelles lésions intra-épithéliales - Application de lugol = test de Schiller : coloration brunitre de l'épithélium pavimenteux de l'exocol (riche en glycogène), alors qu'une lésion intra-épithéliale ne sera pas colorée au lugol (iodo-négative, aspect jaune) - Biopsie des zones suspectes (zones acidophiles et iodonégatives) + schéma daté-signé <p>→ Aucune valeur si ne visualise pas la zone de jonction :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FCU LIEHG et zone de jonction non vue à la colposcopie → conisation à but diagnostique - FCU LIEBG/ASC-US et zone de jonction non vue à la colposcopie → contrôle du FCU à 6 mois

	Analyse histologique des biopsies	= Classification de Richard : - CIN1 = dysplasie légère : anomalies cellulaires < 1/3 inférieur de l'épithélium - CIN2 = dysplasie modérée : anomalies cellulaires atteignant les 2/3 profonds de l'épithélium - CIN3 = dysplasie sévère ou cancer <i>in situ</i> : anomalies de toute la hauteur de l'épithélium = Classification de Richard remplacée par la classification de Bethesda depuis 2014 - LSIL (=CIN1) - HSIL (=CIN 2 et 3) - AIS (ADK in situ)	
PEC	LSIL/ CIN1	- Surveillance par FCU et colposcopie tous les 6 à 9 mois : disparition spontanée dans 2/3 des cas en 2 ans - Traitement uniquement si lésion persistante > 18 mois (ou si surveillance difficile) : privilégier la vaporisation au laser (aucune analyse histologique, mais diminue morbidité obstétricale) à la résection à l'anse diathermique - Aggravation en CIN2 ou 3 : conisation	
	HSIL / CIN 2 et 3	Conisation = exérèse chirurgicale, généralement à l'anse diathermique - Examen histologique : limites d'exérèses endo- et exocervicale → découverte possible d'un cancer	
		Complication	- Précoce : hémorragie per- ou post-opératoire - Tardive : - FdR obstétricale : accouchement prématuré, petit poids de naissance - Sténose cervicale cicatricielle : surveillance difficile - Obstruction cervicale cicatricielle (très rare) : dysménorrhée/aménorrhée
		Surveillance	→ Le risque de cancer infiltrant du col de l'utérus est 4 à 5 fois plus élevé après le traitement d'un CIN2 ou 3, principalement dans les 1 ^{ère} années post-opératoire - FCU + test HPV : à 3-6 mois, à 18 mois puis 1/an (pendant au moins 10-20 ans)
	AIS	- Résection profonde + hystérectomie complémentaire	
	Pronostic	- Guérison dans 90% des cas quelle que soit la méthode de traitement - Surveillance : Cytologie + HPV dans les 3 à 6 mois - Si normaux : Surveillance à 6 mois-1 an puis tous les ans pendant 20 ans - Si anormaux : colposcopie à prévoir	

AUTRES LÉSIONS BENIGNES DU COL

Cervicite	SF	- Douleurs pelviennes (à la mobilisation utérine), métrorragies post-coïtales , leucorrhées louches voire malodorantes
	SC	- Muqueuse exocervicale rouge, inflammatoire, ectropion saignant au contact - Glaire cervicale louches → En cas d'ulcération indurée et fragile, voire de bourgeon irrégulière hémorragique : évoquer un chancre syphilitique ou une tuberculose du col → biopsie
	TTT	- Ovule antibiotique ou antiseptique local , antalgiques ou anti-inflammatoire
Fibrome ou polypes fibreux accouchés par le col	PC	- Tumeur bénigne accouchée par le col - Plus volumineux que les polypes muqueux - Naissent dans la cavité utérine - Biopsie systématique : pour éliminer un sarcome
Polype	= Tumeur muqueuse ± volumineuse : saignements au contact, risque de surinfection - Si femme ménopausée : vérification de la cavité utérine en échographie ou en hystéroscopie à la recherche d'autres polypes.	
	TTT	- Exérèse au bistouri ou par plusieurs tours de spire sous AL
	DD	- Fibrome ou polype accouché par le col : généralement plus volumineux
Endo-métriase cervicale	= Îlots de tissu endométrial situés sous un épithélium malpighien normal : généralement secondaire à des traumatismes ou des gestes thérapeutiques cervicaux réalisés trop près des règles	
	C	- Microhémorragies cervicales en période prémenstruelle - Examen au spéculum : tâches de « goudron » bleutées

Stade		Stade III	60% de survie à 5 ans	= Atteinte du 1/3 inférieur du vagin et/ou de la paroi pelvienne et/ou ADP pelvienne - IIIA = 1/3 inférieur du vagin sans atteinte pelvienne - IIIB = - Atteinte de la paroi pelvienne et/ou Hydronéphrose/rein muet et/ou Atteinte ganglionnaire pelvienne
		Stade IV	35% de survie à 5 ans	- IVA : atteinte de la muqueuse vésicale ou rectale - IVB : extension extra-pelvienne
TTT	Cancer micro-invasif (IA)	= 7% des cancers du col : femme jeune < 40 ans, diagnostic uniquement histologique, infra-clinique		
		Carcinome in situ avec micro-invasion stromale débutante (< 1 mm)	- Conisation suffisante - Trachélectomie : ablation par voie intra-vaginale du col utérin et du 1/3 supérieur du vagin → permet de conserver la fécondité - En cas d'embolies + : traiter comme un IA2/IB1	
		Stade IA1 (invasion stromale ≤ 3 mm)	= 0,6% d'atteinte ganglionnaire - Conisation suffisante si IA1 < 1 mm - Trachélectomie - Hystérectomie totale sans lymphadénectomie selon le contexte	
		Stade IA2 (invasion 3 à 5 mm)	= 5% d'atteinte ganglionnaire - Hystérectomie totale + lymphadénectomie pelvienne - Si embolie : chirurgie élargie aux paramètres (hystérectomie élargie)	
	Stade IB1	Chirurgie 1 ^{ère}	- Colpo-hystérectomie élargie ± annexectomie bilatérale - Lymphadénectomie pelvienne → Intervention de Wertheim (voie abdominale) ou de Schauta (voie vaginale) - Chirurgie conservatrice : trachélectomie élargie + curage pelvien ± Curithérapie post-opératoire	
		Irradiation exclusive	- Associe : - Radiothérapie externe pelvienne ± lombo-aortique - Curiethérapie utéro-vaginale	
		Association radio-chirurgie	- Curithérapie utéro-vaginale ± radiothérapie - Traitement chirurgical après 6-8 semaines par intervention de Wertheim	
		→ En cas d'envahissement ganglionnaire ou de marges d'exérèse positive : radiochimiothérapie concomitante complémentaire		
	Stade IB2 à III	- Radiochimiothérapie concomitante 1^{ère} : chimiothérapie à base de cisplatine + 5FU - Complétée par une curithérapie utéro-vaginale de surimpression ± Chirurgie (après 6-8 semaines, non systématique) : colpo-hystérectomie élargie , voire pelvectomie antérieure (utérus et vessie), postérieure (étendue au rectum) ou totale		
	Complications	- Morbidité chirurgicale : - Préopératoire : hémorragies sur plaie vésicale, urétrales ou digestives, complications thrombo-emboliques - Post-opératoire : dysurie, sténoses urétérales, fistule vésicale ou urétérales 2 nd , lymphocèle après chirurgie lympho-nodal - Morbidité liée à la radiothérapie : - Précoce : asthénie, troubles digestifs, cystite, rectite, réactions cutanées - Tardive : fibrose ou sclérose sous cutanée, fibrose pelvienne, sténose vaginale (dyspareunie), sténose urétérale +/- fistule, cystite, rectite, sigmoïdite, iléite ...		
Pronostic	= Les principaux facteurs pronostiques : - Stade FIGO - Volume tumoral - Envahissement lympho-nodal			
Mesures associées	- Suivi clinique tous les 4 mois la 1 ^e année puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis 1/an ± Frottis du dôme vaginal à 6 mois, 12 mois puis 1/an (ininterprétable en cas de radiothérapie) → Aucun examen complémentaire systématique de suivi - Récidive le plus souvent dans les 2 ans, mais 10 % après 5 ans - En cas de grossesse : surveillance renforcée, césarienne systématique - Aucune contre-indication à un traitement hormonal substitutif ultérieur			

