

SOMMAIRE

RESUME	2
INTRODUCTION	3
MATERIELS ET METHODES	5
PROTOCOLE OPERATOIRE	5
SUIVI DES PATIENTES	6
ANALYSE STATISTIQUE	7
RÉSULTATS	7
PATIENTES	7
IDENTIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE.....	8
DISCUSSION.....	9
CONCLUSION.....	13
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	14
ANNEXES	18

RESUME

Objectif : Identifier les facteurs de risque de récurrence après le traitement d'une lésion intra épithéliale de haut grade (LIEHG) du col utérin par résection à l'anse diathermique (RAD).

Matériels et Méthodes : Dans cette étude multicentrique prospective observationnelle, 216 patientes ayant eu une RAD pour le traitement d'une LIEHG histologique du col utérin ont été incluses. Le statut des marges endo et exocervicales ainsi que la distance minimale observée en cas de marges saines étaient systématiquement précisés. Le critère de jugement principal était le diagnostic d'une récurrence post-thérapeutique définie par la mise en évidence histologique d'une LIEHG du col utérin.

Résultats : La durée médiane de suivi des patientes était de 57,6 (0,6-81,9) mois. Une récurrence a été diagnostiquée chez 10 patientes (4,8 %) : 9 LIEHG et 1 cancer invasif. L'âge > 38 ans (aHR= 6,1 ; IC à 95% 1,3-28,7), un antécédent de RAD (aHR= 25 ; IC à 95 % 5,0-124,3) et l'absence de marges endocervicales saines (aHR=15,6 ; IC à 95% : 3,1-79,6), étaient significativement associés à un risque accru de récurrence. Le statut des marges exocervicales n'était pas associé à un risque augmenté de récurrence. La distance minimale en cas de marges saines n'a pas été identifiée comme facteur prédictif de récurrence.

Conclusion : Un âge supérieur à 38 ans, un antécédent de RAD et des marges endocervicales non saines sont des facteurs de risque de récurrence post-thérapeutique après le traitement d'une LIEHG du col utérin par RAD.

Mots clés : RAD, lésion intra-épithéliale de haut grade, récurrence, marges endocervicales.

INTRODUCTION

Le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur le diagnostic et le traitement des lésions précancéreuses : les lésions intraépithéliales de haut grade (LIEHG) du col de l'utérus. Dans les pays où il a été mis en place, il a permis de réduire l'incidence du cancer du col utérin de près de 80 % (1). La résection à l'anse diathermique (RAD) est le traitement de référence des LIEHG du col de l'utérus. Ce traitement est facile à mettre en œuvre, peut être réalisé en ambulatoire, sous anesthésie locale et guidage colposcopique. Il offre une efficacité thérapeutique élevée et permet la confirmation du diagnostic par l'analyse histologique du fragment réséqué. L'enjeu de la RAD est de réaliser l'exérèse de l'intégralité de la LIEHG avec l'obtention de marges saines, tout en minimisant le volume et la profondeur d'exérèse de la pièce opératoire afin d'en limiter la morbidité obstétricale et néonatale ultérieure par augmentation du risque d'accouchement prématuré (2,3). L'intervention peut aussi entraîner une sténose cervicale qui va compromettre la surveillance post-thérapeutique (4). Celle-ci peut aussi exceptionnellement être responsable d'hématométrie et d'infertilité (5). Les antécédents de RAD peuvent également rendre l'interprétation de colposcopies ultérieures difficiles et ainsi compromettre le suivi des patientes traitées. La qualité de la colposcopie en post-thérapeutique peut en effet être altérée par le processus de cicatrisation (6).

Le risque de prématurité lors d'une grossesse ultérieure dépend essentiellement de l'importance du geste réalisé à savoir la profondeur de la résection, mais également le volume de la pièce opératoire (7-9). Le geste d'exérèse doit cependant être suffisamment profond pour garantir l'exérèse de l'intégralité de la lésion en fonction du type de jonction et ainsi limiter les risques de récives ultérieures. Dans cet objectif, la réalisation d'une RAD sous vision colposcopique directe permet de réduire l'épaisseur et

le volume de la pièce opératoire sans compromettre le statut des marges d'exérèse (10). Pour cette raison, les recommandations actuelles insistent sur l'utilisation systématique de la colposcopie pour guider le traitement par RAD des lésions précancéreuses du col utérin (11,12).

Même si ce traitement est extrêmement efficace, les patientes ayant eu une RAD pour une LIEHG du col de l'utérus restent exposées à un risque de récurrence. Ce risque varie selon les études entre 1 et 35 % (13-17). Bien que celui-ci soit le plus élevé dans les deux premières années suivant le traitement par RAD (17,18), il persiste tout au long de la vie de ces femmes qui restent exposées à un risque de cancer invasif supérieur à celui de la population générale, justifiant un suivi prolongé et régulier (19,20). Le principal facteur de risque de récurrence est la persistance d'un test HPV positif après la RAD (18,21-24). Le statut des marges de résection a également été établi comme facteur de risque de récurrence de ces lésions avec un risque accru de récurrence en cas de marges non saines (25-28). Mais la plupart des études ne font pas la distinction entre marges exo et endocervicales. Parce que les lésions intra-épithéliales se développent au dépend de la jonction pavimento-cylindrique, il est possible que le statut des marges endocervicales ait un impact plus important sur le risque de récurrence que celui des marges exocervicales. Cette hypothèse est d'ailleurs soutenue par les résultats de quelques études récentes (13,29,30). Une autre question est l'impact de la distance minimale sur le risque de récurrence en cas de marges saines. Il n'est en effet pas connu si une distance minimale de sécurité est nécessaire pour garantir un risque de récurrence plus faible ou si le simple fait de ne pas avoir de lésion à la tranche de section est suffisant. La question se pose donc de l'obtention d'une marge de sécurité comme critère de qualité d'une RAD qui pourrait s'ajouter aux éléments actuellement connus.

L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs de risque de récurrence après le traitement d'une LIEHG du col utérin par RAD. Nous avons particulièrement cherché à préciser l'importance du statut des marges de résection en distinguant le statut des marges endo et exocervicales. Enfin, nous avons cherché à évaluer s'il existe une distance minimale de marges saines qui influencerait le risque de récurrence.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude multicentrique prospective observationnelle. Au total, 249 patientes ayant eu une RAD pour le traitement d'une LIEHG histologique du col utérin dans neuf centres hospitalo-universitaires Français ont été incluses entre décembre 2013 et juillet 2014. Seules les patientes ayant eu un diagnostic de LIEHG du col utérin confirmé par l'analyse histologique d'une biopsie cervicale réalisée lors de la colposcopie d'évaluation préopératoire ont été incluses. Les patientes ayant une jonction non visible (ZT3) à l'examen colposcopique n'ont pas été incluses, ainsi que les patientes ayant bénéficié d'une RAD à visée diagnostique.

Le consentement écrit des patientes a été systématiquement obtenu à l'inclusion, avant la réalisation de la RAD. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie en octobre 2013 (CEROG 2013-GYN-1001).

Protocole opératoire

Toutes les RAD ont été réalisées à l'aide d'une anse diathermique semi-circulaire, sous anesthésie locale, générale, ou sous rachianesthésie. L'utilisation du colposcope lors du geste était laissée à l'appréciation du chirurgien selon son habitude. Ainsi, les RAD

pouvaient être réalisées directement sous contrôle colposcopique, immédiatement après examen colposcopique, ou sans aucun guidage colposcopique, en se référant uniquement aux données de l'examen colposcopique antérieur. Les dimensions et le volume des pièces de résection étaient systématiquement mesurés, directement au bloc opératoire par le chirurgien et avant fixation de la pièce dans le formaldéhyde. Ces mesures ont été faites selon un protocole établi et distribué à chaque chirurgien participant à l'étude (10). En plus du protocole écrit, chaque chirurgien a reçu une formation orale sur les techniques de mesures requises. En plus de l'analyse habituelle, l'analyse histologique de la pièce opératoire devait préciser le statut des marges endo et exocervicales et préciser la distance minimale observée entre les marges et la lésion en cas de marges saines. Les patientes ayant des marges non saines ont été définies par l'existence d'une marge endo et/ou exocervicale non saines. Pour chaque patiente, l'âge, la parité, les antécédents de RAD, l'indication du geste opératoire, les dimensions du col et de la zone de transformation anormale étaient systématiquement documentés.

Suivi des patientes

Toutes les patientes ont bénéficié d'un suivi post-thérapeutique rapproché selon les recommandations nationales alors en vigueur (31). Celui-ci reposait sur la réalisation d'une cytologie cervico-utérine associée à une colposcopie de contrôle systématiques tous les 6 mois pendant un an. Une surveillance cytologique annuelle était ensuite recommandée et une colposcopie indiquée qu'en cas de cytologie anormale. Le critère de jugement principal de l'étude était le diagnostic d'une récurrence post-thérapeutique défini par la mise en évidence histologique d'une LIEHG du col utérin à partir d'une biopsie cervicale.

Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre (pourcentage). Les variables continues ont été exprimées en moyenne (écart-type [SE]) ou médiane (25e-75e percentiles). La survie sans récurrence a été définie comme l'intervalle entre la RAD et la survenue d'une nouvelle LIEHG ou plus. Les courbes de survie ont été établies selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test log-rank. Les hazard ratio (HR) et leurs intervalles de confiance à 95 % ont été calculés à l'aide de modèles de régression logistique de Cox univariée. Le seuil d'âge a été dichotomisé en utilisant le seuil associé à l'indice de Youden le plus élevé pour prédire la récurrence. Dans un second temps, une analyse multivariée a été réalisée. Les variables ont été incluses dans le modèle de régression multivarié de Cox selon les résultats univariés ($p < 0,20$). Le seuil de signification statistique était $p = 0,05$. Les analyses ont été effectuées avec IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Inc, New York).

RÉSULTATS

Patientes

Sur les 249 patientes initialement incluses, 33 ont été secondairement exclues après que l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire ait mis en évidence des marges non évaluables dans 4 cas, un carcinome invasif dans 13 cas et l'absence de lésion dans 16 cas. Au total, 216 patientes ont finalement été incluses. Parmi elles, 6 ont été perdues de vue immédiatement après la réalisation de leur RAD et ont été secondairement exclues de l'analyse (Figure 1). Au total, 210 patientes ont été incluses et suivies sur une durée médiane de 57,6 (0,6-81,9) mois. Les caractéristiques des patientes sont présentées dans le Tableau 1.

Une récurrence a été diagnostiquée chez 10 (4,8 %) patientes: 9 LIEHG et 1 cancer invasif. Le délai médian (25^e-75^e percentiles) de diagnostic d'une récurrence était de 25.4 (6,7-55) mois. Les marges de résection étaient saines dans 145 (69 %) cas. La distance minimale moyenne (SE) en cas de marges saines était de 3,05 (0,14) mm. Parmi les 65 cas en marges non saines, les marges exocervicales étaient non saines dans 35 (54 %) cas, les marges endocervicales étaient non saines dans 36 (55 %) cas, et les deux marges étaient non saines dans 6 (9 %) cas.

Identification des facteurs de risque de récurrence

Au total, 60 % des récurrences sont survenues chez des patientes de plus de 38 ans et 60 % chez des patientes qui avaient déjà un antécédent de RAD préalable à celle réalisée. Par rapport aux autres, les patientes ayant un antécédent de RAD étaient significativement plus à risque de développer une récurrence : 4 (2,2 %) vs. 6 (24 %), respectivement ($p < 0,001$) (Tableau 1). Bien que cette différence ne soit pas significative, les patientes de plus de 38 ans avaient une tendance à être plus exposées à un risque de récurrence : 4 (2,9 %) vs. 6 (8,6 %), ($p = 0,08$). L'absence d'utilisation de la colposcopie pour le guidage de la RAD n'exposait pas les patientes à un risque plus important de récurrence ($p = 0,935$). Par rapport aux autres, les patientes dont la résection avait été en marges non saines n'étaient pas significativement plus à risque de développer une récurrence : 5 (3,4 %) vs. 5 (7,7 %), respectivement ($p = 0,241$). Le statut des marges exocervicales n'avait pas non plus d'impact sur le risque de récurrence ($p = 0,855$). Seules des marges endocervicales non saines étaient associées à un risque accru de récurrence : 5 (2,9 %) vs. 5 (13,9 %), ($p = 0,008$) (Figure 2). L'influence du statut des marges endocervicales sur le risque de récurrence variait significativement selon l'âge des

patientes avec un risque de récurrence de 10,7 % chez les patientes de moins de 38 ans vs. 25% chez les plus de 38 ans ($p=0,002$) (Tableau 2). Enfin, 6 patientes avaient des marges à la fois endo et exocervicales non saines. Ces patientes étaient significativement plus à risque de développer une récurrence : 4 (2%) vs. 2 (33,3%) ($p=0,005$). En cas de marges saines, la distance minimale entre les marges et la lésion n'avait pas d'impact sur le risque de récurrence ($p=0,304$).

Après ajustement en analyse multivariée, les facteurs identifiés comme augmentant de manière significative et indépendante le risque de récurrence étaient un âge > 38 ans (HRa= 6,1 ; IC à 95 % 1,3-28,7), un antécédent de RAD (HRa= 25,0 ; IC à 95 % 5,0-124,3) et des marges endocervicales non saines (HRa=15,6 ; IC à 95 % : 3,1-79,6) (Tableau 3).

DISCUSSION

Les facteurs de risque de récurrence identifiés dans cette étude après le traitement d'une LIEHG sont un âge > 38 ans, un antécédent de RAD et l'absence de marges endocervicales saines. L'obtention de marges saines et le statut des marges exocervicales n'ont pas montré de lien significatif avec ce risque de récurrence. De plus, chez les patientes ayant des marges de résection saines, la distance minimale n'a pas été identifiée comme étant prédictive du risque de récurrence.

Notre étude confirme certains facteurs de risque de récurrence post-RAD déjà identifiés dans la littérature. Ainsi, l'âge est un facteur de risque de récurrence post-RAD connu avec un seuil compris entre 35 et 50 ans selon les études (22,24,32). Il a également été démontré que les patientes avec antécédent de RAD avaient un risque plus élevé de cytologie anormale, de persistance d'une infection à HPV oncogène, et de récurrence de LIEHG (24,25). Nos résultats confirment l'augmentation du risque de récurrence chez ces

patientes et soulignent l'importance d'un suivi rapproché post thérapeutique par la réalisation de tests HPV après RAD.

L'utilisation du guidage colposcopique lors d'une RAD permet de réduire significativement les dimensions et le volume des pièces opératoires sans compromettre le statut des marges de résection (10). A partir d'un premier suivi des patientes, nous avons montré que l'absence de vision colposcopique exposait les patientes à un risque significativement plus important de récurrence (24). Ces premiers résultats étaient cependant limités par une durée de suivi des patientes de seulement 25 mois. A partir d'un suivi sur une durée plus longue de 57 mois, notre étude n'a pas confirmé ces résultats. Si on peut s'interroger sur les raisons d'une telle discordance, les marges de résection n'étant pas modifiées par l'utilisation de la colposcopie, il paraît cohérent que cette technique n'ait pas d'influence sur le risque de récurrence. Dans notre étude, nous avons montré que ce risque était indépendant du volume et des dimensions des pièces opératoires. Ainsi, il est probable qu'en réduisant les dimensions des pièces opératoires sans compromettre les marges de résection, l'utilisation du guidage colposcopique n'ait pas d'impact à long terme sur le pronostic des patientes. Dans tous les cas, d'autres études restent nécessaires pour l'évaluation de ce paramètre.

Notre étude met en évidence l'importance du statut des marges endocervicales sur le risque de récurrence des lésions précancéreuses du col utérin. Selon nos résultats, seules les marges endocervicales sont déterminantes pour le risque de récurrence ultérieure. Il est à noter que les patientes dont les marges endo et exocervicales étaient non saines étaient également significativement plus à risque de développer une récurrence. Cette analyse est cependant très limitée par le faible nombre de cas recensés dans les deux groupes (4 cas et 2 cas respectivement). Dans une étude précédente, nous avons déjà

montré un risque accru de récurrence en cas de marges endocervicales non saines indépendamment du statut des marges exocervicales et de la distance minimale en cas de marges saines (24). Nos résultats, concordants avec ces données, permettent de souligner l'importance d'adapter la profondeur du geste de résection en fonction de la limite supérieure de la zone de transformation anormale avant de considérer les autres marges d'exérèse, sans pour autant devoir respecter un seuil de distance minimale en marges saines. Cette notion est d'autant plus importante que nous avons également confirmé dans cette étude que ni le volume, ni les dimensions de la pièce réséquée, n'étaient associés à un risque accru de récurrence. De plus, l'impact du statut des marges endocervicales semble varier en fonction de l'âge avec un taux de récurrence moindre chez les femmes de moins de 38 ans en cas de marges endocervicales non saines. Ce résultat apporte une information intéressante car, en pratique, il paraît parfois prudent de limiter la profondeur de la résection chez les femmes jeunes afin de préserver leur avenir obstétrical. Nos résultats concordants soulèvent la question d'une stratégie de résection adaptée à l'âge de la patiente et à son projet parental.

Le taux de récurrence de 4.8% dans cette étude est concordant avec les taux retrouvés dans la littérature, allant de 1 à 35 % selon les études (13–17). Le délai médian de survenue d'une récurrence de 25.4 mois est également comparable aux données déjà publiées. En effet, il a été largement établi que les récurrences survenaient le plus fréquemment dans les deux années qui suivaient un traitement d'exérèse (33). En revanche, il a été démontré que contrairement au risque de récurrence de LIEHG qui a tendance à diminuer avec le temps, le risque de survenue de cancer invasif est stable dans le temps et semble être plus important pour les femmes plus âgées (20,34). Dans notre étude un seul cas de cancer a été recensé sur toute la période de suivi des patientes incluses. Cette patiente de 34 ans avait été traitée pour une LIEHG avec des marges d'exérèse endo et

exocervicales non saines. Après une interruption de suivi de plusieurs années, une cytologie cervico-vaginale révélant une lésion classée ASC-H a permis la découverte d'un carcinome malpighien infiltrant classé IIA1N1 selon la classification FIGO 2018, faisant soupçonner une probable lésion résiduelle post-RAD.

La place du test HPV comme test de guérison post-RAD et facteur prédictif du risque de récurrence a été démontrée dans la littérature avec une valeur prédictive négative de près de 99 % (18,35). Le test HPV a une meilleure sensibilité pour une spécificité équivalente à celle de la cytologie pour la prédiction du risque de récurrence de LIEHG après RAD (33). On peut regretter que les patientes de notre étude n'aient pas bénéficié d'un test HPV de suivi post-thérapeutique systématique. Les recommandations nationales en vigueur au moment du suivi des patientes n'incluaient pas le test HPV dans le suivi de ces patientes, c'est pourquoi nous n'avons pu inclure ce paramètre dans l'analyse des facteurs de risque dans notre étude.

Les forces de cette étude résident dans le caractère prospectif du recueil de données et la durée de suivi des patientes qui a permis avec une médiane de 57,6 mois de donner un recul suffisant pour identifier les facteurs de risque de récurrence de LIEHG du col utérin. Les principales limites de cette étude sont le faible nombre de récurrences retrouvées et la variation intra et interindividuelle du suivi des patientes incluses. Certaines patientes ont en effet interrompu leur suivi gynécologique temporairement ou définitivement après la RAD ce qui a rendu impossible l'homogénéisation des modalités de suivi des patientes suivies en ville ou en milieu hospitalier. Pour autant, le suivi, bien que laissé à l'appréciation des gynécologues traitants, devait être en accord avec les recommandations nationales en vigueur ce qui a pu limiter les différences de modalité de suivi parmi les patientes incluses.

Les recommandations nationales actuelles ne recommandent pas de reprise chirurgicale en cas de marges de résection non saines ni en cas d'atteinte des marges endocervicales (36). Une reprise chirurgicale peut en effet augmenter le risque de sténose cervicale et de difficulté de suivi colposcopique post-RAD en plus des risques de morbidité obstétricales et néonatales ultérieurs. Cette stratégie ne semble donc pas bénéfique par rapport à un suivi rapproché des patientes traitées. En revanche, il apparaît indispensable d'indiquer systématiquement sur le compte rendu anatomopathologique le statut des marges en distinguant les marges endocervicales et exocervicales.

CONCLUSION

Les patientes de plus de 38 ans et celles ayant un antécédent de RAD sont exposées à un risque de récurrence plus important. Concernant les marges de résection, seuls des marges endocervicales non saines sont un facteur de risque de récurrence de LIEHG. Nous n'avons pas retrouvé d'impact du statut des marges exocervicales sur le risque de récurrence. De la même manière, nous n'avons pas retrouvé d'impact de la distance minimale des marges saines sur le risque de récurrence des patientes en marges saines. Il paraît donc intéressant d'inclure systématiquement dans les comptes rendus anatomopathologiques le statut des marges en distinguant les marges endocervicales et exocervicales.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Basu P, Taghavi K, Hu S-Y, Mogri S, Joshi S. Management of cervical premalignant lesions. *Curr Probl Cancer*. avr 2018;42(2):129-36.
2. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 11 févr 2006;367(9509):489-98.
3. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 28 juill 2016 [cité 9 janv 2021];354. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964801/>
4. Suh-Burgmann EJ, Whall-Strojwas D, Chang Y, Hundley D, Goodman A. Risk factors for cervical stenosis after loop electrocautery excision procedure. *Obstetrics & Gynecology*. 1 nov 2000;96(5, Part 1):657-60.
5. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 18 sept 2008;337:a1284.
6. Carcopino X, Mancini J, Gondry J, Chevreau J, Lamblin G, Atallah A, et al. Risk Factors of Inadequate Colposcopy After Large Loop Excision of the Transformation Zone: A Prospective Cohort Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. janv 2018;22(1):31-7.
7. Berretta R, Gizzo S, Dall'Asta A, Mazzone E, Monica M, Franchi L, et al. Risk of Preterm Delivery Associated with Prior Treatment of Cervical Precancerous Lesion according to the Depth of the Cone. *Disease Markers*. 13 nov 2013;35(6):721-6.
8. Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. *BMJ* [Internet]. 5 nov 2014 [cité 9 janv 2021];349. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4220819/>
9. Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskevaidis E, Kyrgiou M, Harrity C, et al. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2012;119(6):685-91.
10. Preaubert L, Gondry J, Mancini J, Chevreau J, Lamblin G, Atallah A, et al. Benefits of Direct Colposcopic Vision for Optimal LLETZ Procedure: A Prospective Multicenter Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. janv 2016;20(1):15-21.

11. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Collection recommandations et référentiels, version interactive, INCa, décembre 2016. déc 2016;
12. Bulten J, Horvat R, Jordan J, Herbert A, Wiener H, Arbyn M. European guidelines for quality assurance in cervical histopathology. *Acta Oncologica*. 1 juin 2011;50(5):611-20.
13. Lili E, Chatzistamatiou K, Kalpaktsidou-Vakiani A, Moysiadis T, Agorastos T. Low recurrence rate of high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful excision and routine colposcopy during follow-up: *Medicine*. janv 2018;97(4):e9719.
14. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2–3. *Gynecologic Oncology*. 1 nov 2006;103(2):631-6.
15. Debarge VH, Collinet P, Vinatier D, Ego A, Dewilde A, Boman F, et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecologic Oncology*. 1 sept 2003;90(3):587-92.
16. Ghaem-Maghami S, De-Silva D, Tipples M, Lam SJ, Perryman K, Soutter WP. Determinants of success in treating cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2011;118(6):679-84.
17. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. déc 2017;18(12):1665-79.
18. Paraskevaïdis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treatment Reviews*. 1 avr 2004;30(2):205-11.
19. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ*. 19 nov 2005;331(7526):1183-5.
20. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ*. 22 nov 2007;335(7629):1077.
21. Paraskevaïdis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Fotiou S, Kitchener HC. Cervical Intraepithelial Neoplasia Outcomes After Large Loop Excision With Clear Margins. 2000;95(6):4.

22. Zhu M, He Y, Baak JP, Zhou X, Qu Y, Sui L, et al. Factors that influence persistence or recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion with positive margins after the loop electrosurgical excision procedure: a retrospective study. *BMC Cancer*. 20 oct 2015;15(1):744.
23. Leguevaque P, Motton S, Decharme A, Soulé-Tholy M, Escourrou G, Hoff J. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 1 nov 2010;36(11):1073-9.
24. Demarquet E, Mancini J, Preaubert L, Gondry J, Chevreau J, Lamblin G, et al. Risk Factors of Post-Large Loop Excision of the Transformation Zone Recurrent High-Grade Cervical Intraepithelial Lesion: A Prospective Cohort Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. janv 2019;23(1):18-23.
25. Rizzuto I, Nalam M, Jiang J, Linder A, Rufford B. Risk factors for HPV persistence and cytology anomalies at follow-up after treatment for cervical dysplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018;141(2):240-4.
26. Ayhan A, Tuncer HA, Reyhan NH, Kuscu E, Dursun P. Risk factors for residual disease after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and positive surgical margins. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. juin 2016;201:1-6.
27. Woo YL, Badley C, Jackson E, Crawford R. Long-term cytological and histological outcomes in women managed with loop excision treatment under local anaesthetic for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cytopathology*. 2011;22(5):334-9.
28. Manchanda R, Baldwin P, Crawford R, Vowler SL, Moseley R, Latimer J, et al. Effect of margin status on cervical intraepithelial neoplasia recurrence following LLETZ in women over 50 years. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008;115(10):1238-42.
29. Alder S, Megyessi D, Sundström K, Östensson E, Mints M, Belkić K, et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of the risk of recurrent disease—a 16-year follow-up study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. févr 2020;222(2):172.e1-172.e12.
30. Fernández-Montolí M, Tous S, Medina G, Castellarnau M, García-Tejedor A, Sanjosé S. Long-term predictors of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia 2–3 after treatment with a large loop excision of the transformation zone: a retrospective study. *BJOG: Int J Obstet Gy*. févr 2020;127(3):377-87.
31. ANAES. Management of patients having abnormal cervical cytology. 2002 Available at: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf. Accessed February 14, 2021.
32. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, Lopes ADB, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2001;108(10):1025-30.

33. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *The Lancet Oncology*. mai 2011;12(5):441-50.
34. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Cancer*. 2006;118(8):2048-55.
35. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. mai 2006;15(5):908-14.
36. Surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus / Synthèse, septembre 2019. 2019;

ANNEXES

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes selon la survenue d'une récurrence de LIEHG ou cancer invasif

	Total (N = 210)	Récurrence		p
		Non (N = 200 [95,3%])	Oui (N = 10 [4,6%])	
Age				
Age moyen (SE), années	36,5 (0,6)	36,3 (0,6)	40 (2,4)	0,300
Age > 38 ans	70 (33,3)	64 (32,0)	6 (60,0)	0,08
Antécédent de RAD	25 (11,9)	19 (9,5)	6 (60,0)	<0,001
Dimensions de la pièce réséquée, moyenne (SE)				
Volume, mL	2,4 (0,1)	2,4 (0,1)	2,3 (0,4)	0,949
Epaisseur, mm	8,6 (0,3)	8,6 (0,3)	8,3 (0,7)	0,736
Circonférence, mm	45,7 (1,1)	45,6 (1,2)	49 (4,4)	0,564
Longueur, mm	12,1 (0,4)	12,1 (0,4)	13,3 (1,3)	0,343
ZT anormale ≥ 3Q	155	146 (73,0)	9 (90,0)	0,315
Gros col	106	101 (52,9)	5 (50,0)	0,984
Technique de guidage colposcopique				
Pas de colposcopie	86 (41,0)	81 (40,5)	5 (50,0)	0,935
Colposcopie préopératoire	51 (24,3)	49 (24,5)	2 (20,0)	
Colposcopie en vision directe peropératoire	73 (34,8)	70 (35,0)	3 (30,0)	
Anesthésie				
Générale	57 (27,1)	52 (26,0)	5 (50,0)	0,243
Rachianesthésie	28 (13,3)	27 (13,5)	1 (10,0)	
Locale	125	121 (60,5)	4 (40,0)	
Destruction supplémentaire	47 (22,4)	45 (22,5)	2 (20,0)	0,902
Diagnostic histologique final				
Bas grade	11 (5,2)	11 (5,5)	0 (0,0)	0,454
Haut grade	199	189 (94,5)	10 (100,0)	
Statut des marges de résection				
Marges non saines (endo et exocervicales)	65 (31,0)	60 (30,0)	5 (50,0)	0,241
Distance minimale moyenne en marges saines (SE), mm	3,1 (0,1)	3,1 (0,1)	2,4 (0,5)	0,304
Marges endocervicales non saines	36 (17,1)	31 (15,5)	5 (50,0)	0,008
Marges exocervicales non saines	35 (16,7)	33 (16,5)	2 (20,0)	0,855
Marges endocervicales et exocervicales non saines	6 (2,9)	4 (2,0)	2 (20,0)	0,005

Tableau 2 : Taux de récurrence en fonction du statut des marges endocervicales selon l'âge des patientes

Marges endocervicales	Age	Récurrence		p
		Oui	Non	
Saines	< 38 ans	1 (0,9%)	111 (99,1%)	0,002
Saines	> 38 ans	4 (6,5%)	58 (93,5%)	
Non saines	< 38 ans	3 (10,7%)	25 (89,3%)	
Non saines	> 38 ans	2 (25%)	6 (75%)	

Tableau 3 : Identification des facteurs de risque de récurrence en analyse multivariée

	HR (IC 95%)	p	aHR (IC 95%)	p
Age > 38 ans	2,9 (0,8 – 10,4)	0,095	6,1 (1,3 – 28,7)	0,021
Antécédent de RAD	11,9 (3,4 – 42,5)	<0,001	25,0 (5,0 – 124,3)	<0,001
Marges endocervicales non saines	4,6 (1,3 – 15,8)	0,016	15,6 (3,1-79,6)	0,001

Figure 1 : Diagramme de flux

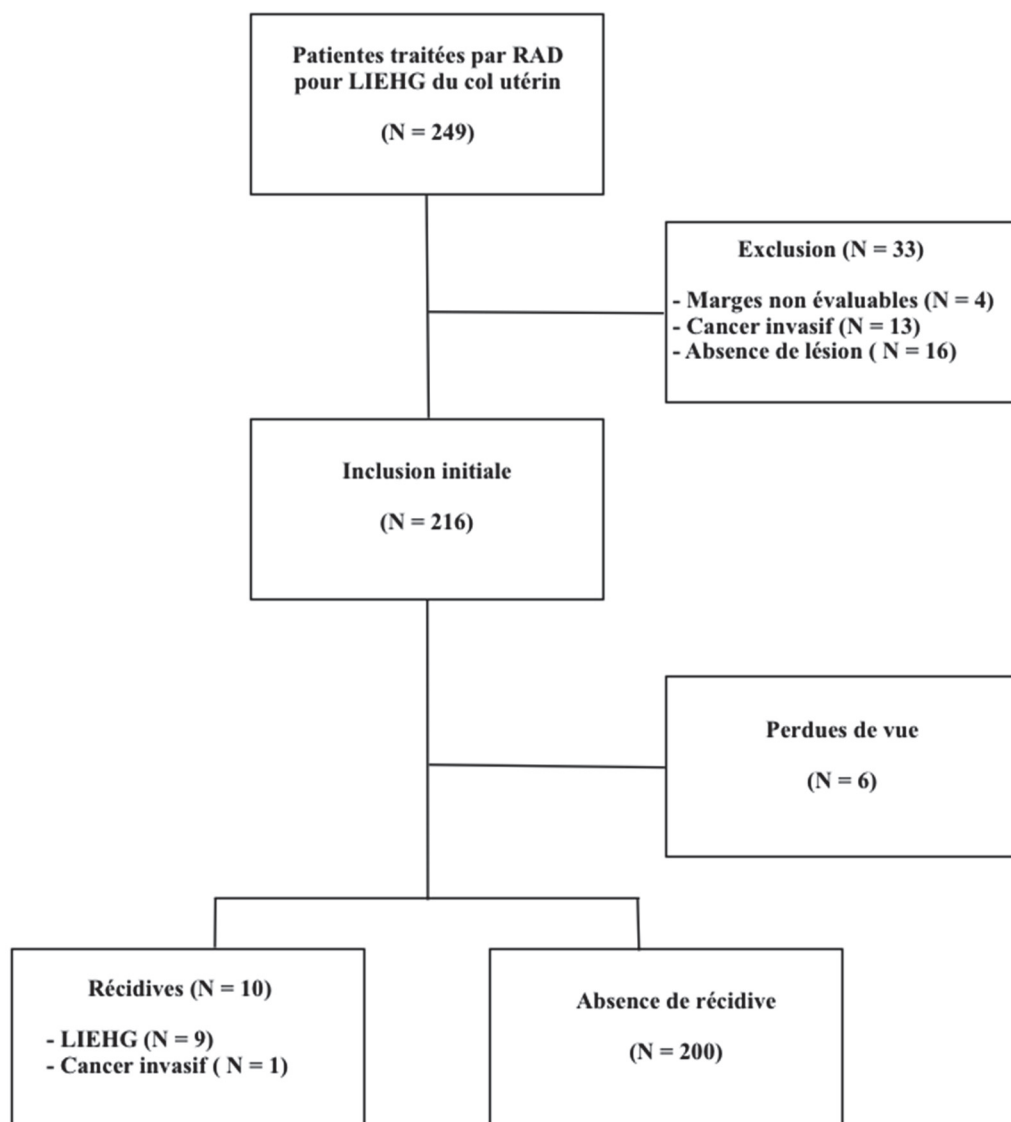
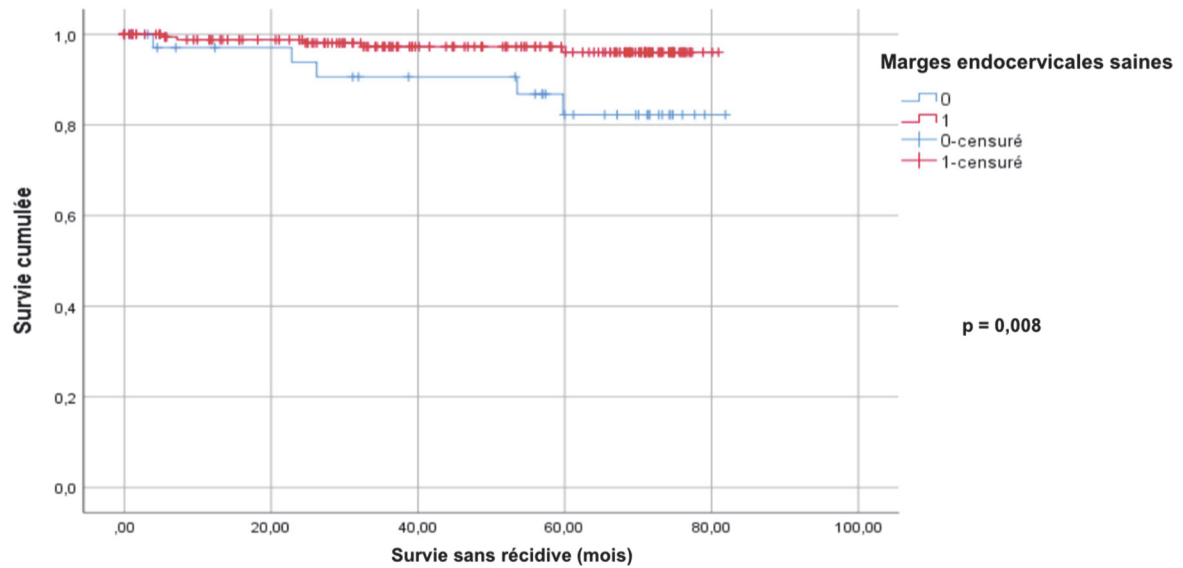


Figure 2 : Survenue de récurrence chez les patientes avec marges endocervicales saines selon l'estimateur de Kaplan-Meier



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

RESUME

Objectif : Identifier les facteurs de risque de récurrence après le traitement d'une lésion intra épithéliale de haut grade (LIEHG) du col utérin par résection à l'anse diathermique (RAD).

Matériels et Méthodes : Dans cette étude multicentrique prospective observationnelle, 216 patientes ayant eu une RAD pour le traitement d'une LIEHG histologique du col utérin ont été incluses. Le statut des marges endo et exocervicales ainsi que la distance minimale observée en cas de marges saines étaient systématiquement précisés. Le critère de jugement principal était le diagnostic d'une récurrence post-thérapeutique définie par la mise en évidence histologique d'une LIEHG du col utérin.

Résultats : La durée médiane de suivi des patientes était de 57,6 (0,6-81,9) mois. Une récurrence a été diagnostiquée chez 10 patientes (4,8 %) : 9 LIEHG et 1 cancer invasif. L'âge > 38 ans (aHR= 6,1 ; IC à 95% 1,3-28,7), un antécédent de RAD (aHR= 25 ; IC à 95 % 5,0-124,3) et l'absence de marges endocervicales saines (aHR=15,6 ; IC à 95% : 3,1-79,6), étaient significativement associés à un risque accru de récurrence. Le statut des marges exocervicales n'était pas associé à un risque augmenté de récurrence. La distance minimale en cas de marges saines n'a pas été identifiée comme facteur prédictif de récurrence.

Conclusion : Un âge supérieur à 38 ans, un antécédent de RAD et des marges endocervicales non saines sont des facteurs de risque de récurrence post-thérapeutique après le traitement d'une LIEHG du col utérin par RAD.

Mots clés : RAD, lésion intra-épithéliale de haut grade, récurrence, marges endocervicales.