



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Régression spontanée des lésions de CIN2 au Centre Hospitalier
Universitaire de Lille : existe-t-il des facteurs prédictifs ?**

Présentée et soutenue publiquement le 4 Juin 2020 à 16h
au Pôle Recherche
par **Constance DEVEMY**

JURY

Président :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :

Madame le Professeur Marie-Christine COPIN

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Hortense BAFRET

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

AGC : Atypical Glandular Cells

ASC-H : Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL

ASC-US : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia

HPV : Human papillomavirus

HR : Hazard Ratio

HSIL : High-grade Squamous Intraepithelial Lesion

INCa : Institut National contre le Cancer

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

LSIL : Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion

OR : Odds Ratio

SA : Semaines d'Aménorrhée

SFCPCV : Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale

ZT : Zone de Transformation

TABLE DES MATIERES

RESUME	1
INTRODUCTION	2
1. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus.....	2
2. Physiopathologie de l'infection à HPV, des néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) et du cancer du col de l'utérus.....	3
3. Définitions et épidémiologie des lésions intraépithéliales cervicales	6
4. Histoire naturelle et prise en charge des néoplasies intraépithéliales cervicales	9
MATERIEL ET METHODES.....	14
1. Population.....	14
2. Diagnostic initial de lésion de CIN2	15
3. Suivi.....	15
4. Recueil des données	18
5. Analyses statistiques	18
RESULTATS	20
1. Descriptif de l'étude et caractéristiques des patientes ayant une CIN2 pour lesquelles une surveillance a été réalisée dans notre centre.....	20
2. Taux de régression des lésions de CIN2 dans notre étude	27
3. Facteurs prédictifs de l'évolutivité des lésions de CIN2 dans notre étude	29
a. En analyse univariée	29
b. En analyse multivariée	32
DISCUSSION	33
1. Taux de régression sur l'ensemble de la population de l'étude	33
2. Taux de régression chez les femmes enceintes	36
3. Facteurs prédictifs	38
a. Age.....	39
b. Frottis initial	42
c. Autres facteurs étudiés dans notre étude	42
d. Autres facteurs étudiés dans la littérature	44
4. Limites de l'étude.....	45
CONCLUSION.....	47
ANNEXES	48
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	52

RESUME

CONTEXTE – L'incidence des lésions dysplasiques augmente en France, et ce chez des patientes souvent nullipares. Le traitement d'exérèse fait référence dans la prise en charge des lésions intraépithéliales de haut grade (CIN2 et CIN3). Une abstention thérapeutique et une surveillance tous les 6 mois peuvent être envisagée chez des patientes de moins de 30 ans sans critère de gravité coloscopiques. Dans la littérature, l'évolutivité des lésions de CIN2 et de CIN3 semble différente, pouvant remettre en question cette prise en charge. Le but de notre étude a été d'établir un taux de régression spontanée des lésions de CIN2 suivies dans notre centre, et d'établir d'éventuels facteurs prédictifs de régression.

METHODE – Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique chez 70 patientes pour lesquelles le principe d'une surveillance avait été retenu après un diagnostic histologique de lésion de CIN2. Le taux de régression et le délai moyen de régression ont été évalués grâce à une courbe de survie selon la méthode de Kaplan-Meier.

RESULTATS – Notre taux de régression est élevé (62,9%), avec un délai moyen de régression de 7,7 mois (+/- 4,3 mois). Le taux de régression n'est pas significativement différent chez les femmes enceintes ($p=0,4$). L'âge moyen des patientes est de 31 ans. Un âge élevé est significativement associé à une survenue plus importante de régression (HR= 1,038 [1,005 – 1,073], $p=0,026$). Mais la régression n'est pas significativement différente entre les patientes de plus et de moins de 30 ans ($p=0,12$). Un frottis initial de haut grade (HSIL ou ASC-H) est associé à une diminution de la survenue d'une régression (HR= 0,37 [0,15 – 0,96], $p=0,04$). En analyse multivariée, seul un âge élevé reste significativement associé à une régression plus importante (1,041 [1,007 – 1,076], $p=0,018$).

CONCLUSION – L'âge apparaît, dans notre étude, comme un facteur prédictif de régression des lésions de CIN2, sans que nous ayons pu mettre en évidence une valeur seuil. Mais l'élargissement de l'option de surveillance des lésions de CIN2 sans gravité devrait être envisagé chez les patientes de plus de 30 ans, ce qui permettrait sans doute d'éviter le risque ultérieur de morbidité obstétricale. Le grade du frottis initial pourrait aussi être un facteur supplémentaire d'aide à la décision de surveillance.

INTRODUCTION

1. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus

En 2018, on dénombrait 570 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus dans le monde, et 310 000 décès, ce qui place ce cancer au 4^{ème} rang mondial pour l'incidence et la mortalité par cancer chez les femmes, et même au 2^{ème} voire 1^{er} rang mondial dans certains pays en voie de développement, notamment en Afrique sub-saharienne (1). En France, on notait 2 920 nouveaux cas en 2018, et 1 117 décès, ce qui place le cancer du col de l'utérus au 11^{ème} rang pour l'incidence et 10^{ème} rang pour la mortalité par cancer chez les femmes (2). Depuis plusieurs décennies, on note une diminution de l'incidence et de la mortalité dues au cancer du col de l'utérus dans les pays développés, y compris en France, au contraire des pays en voie de développement (1). Cette diminution est principalement liée à la mise en place de mesures préventives, la plus ancienne et la plus utilisée étant la prévention secondaire grâce au dépistage par frottis cervico-vaginal puis plus récemment le développement de la prévention primaire par la vaccination anti-papillomavirus depuis 2006 (3). Cette baisse tend cependant à diminuer depuis les années 2000 (4, 5) et est probablement liée aux inégalités d'accès aux mesures préventives, aux limites de la prévention secondaire et aux taux insuffisants de couverture vaccinale, notamment dans des pays réfractaires à la vaccination comme la France (le taux de couverture vaccinale était de 23,7% en 2018 chez les jeunes filles de moins de 16 ans) (6).

En France, l'âge médian au diagnostic est de 51 ans et celui au décès est de 64 ans (4). Le pronostic reste sombre avec une survie nette à 5 ans de 64% sur la période 2005-2010 (7).

Le type histologique le plus fréquemment retrouvé dans le cancer du col de l'utérus est le carcinome épidermoïde (80 à 90% des cas), suivi par l'adénocarcinome (10 à 20% des cas) (8).

2. Physiopathologie de l'infection à HPV, des néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) et du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est toujours la conséquence d'une infection virale persistante au papillomavirus humain (HPV), transmise principalement par voie sexuelle (8). Les séries retrouvent jusqu'à 99,7% d'infection par l'HPV dans les cas de cancer du col de l'utérus (9). Il existe environ 200 sous-types d'HPV, dont 40 ont un tropisme connu pour le tractus génital et dont 15 sont à haut risque oncogène. Les sous-types d'HPV les plus à risque de développement de lésions cancéreuses du col de l'utérus sont les HPV 16 et 18 qui sont retrouvés à eux deux dans 70% des cancers du col de l'utérus (10, 11).

Néanmoins, l'infection à HPV est une infection banale de la femme, le plus souvent transitoire, et disparaît en 12 mois dans 70% des cas, et en 24 mois dans 90% des cas. Ceci qui explique que 80% de la population sexuellement active sera exposée au papillomavirus au moins une fois dans sa vie sans pour autant développer un cancer du col de l'utérus (8, 12). L'HPV 16 est le sous-type de virus dont la clairance est la plus faible et la plus tardive (13), ce qui explique sa forte prévalence dans les infections persistantes dites transformantes. Le risque d'infection par le papillomavirus humain est maximal dans les années suivant les premiers rapports sexuels avec un risque cumulé de 40 à 80% chez les femmes de moins de 20 ans. A contrario, ce risque est plus faible chez les femmes plus âgées (12,4 % chez les plus de 45 ans) (8, 14, 15).

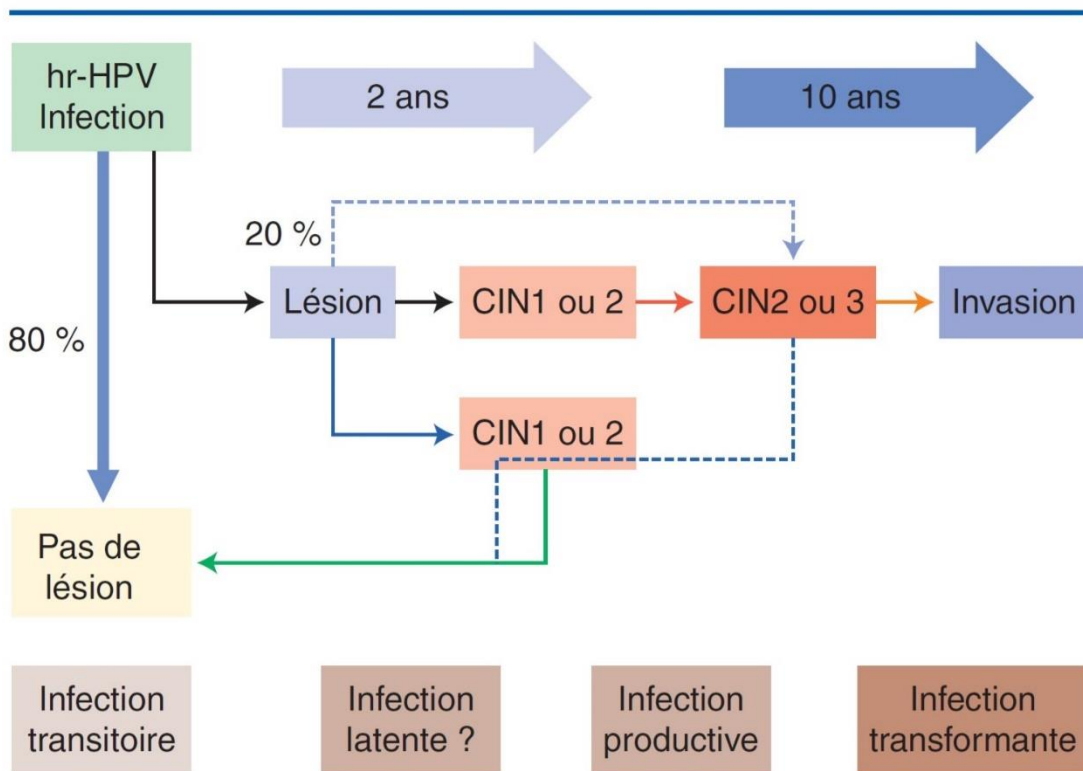
On distingue de l'infection transitoire, fréquente (80% des cas), latente, banale, régressive, ne produisant pas de modification morphologique des épithéliums, l'infection persistante à HPV oncogène qui fait le lit des dysplasies cervicales et des lésions cancéreuses. 10 à 20% des infections à HPV à haut risque oncogène persistent (16).

L'infection persistante par le papillomavirus humain permet la pénétration du virus dans les cellules basales du col de l'utérus avec un tropisme préférentiel pour les cellules situées au niveau de la ligne de jonction entre l'épithélium malpighien pluristratifié et l'épithélium glandulaire unistratifié. Puis l'ADN viral s'intègre dans l'ADN de l'hôte et aboutit à la transformation des cellules épithéliales avec apparition de lésions dysplasiques puis cancéreuses. Les modifications morphologiques cellulaires et la hauteur de l'épithélium touché, l'effraction de la membrane basale et l'invasion du tissu sous-jacent vont permettre de différencier les lésions histologiques dites de bas grade, des lésions histologiques de haut grade, du cancer. Le délai entre l'infection par le papillomavirus humain et le développement de lésions invasives est long, en moyenne de 13 ans, ce qui rend le cancer du col de l'utérus accessible à une prévention secondaire par dépistage des lésions dysplasiques (8, 14). Le modèle initial de développement des lésions cancéreuses était celui d'une progression linéaire depuis la lésion de bas grade (CIN1), vers une lésion de haut grade (CIN2 - CIN3) puis vers le cancer invasif. Cependant le modèle qui prévaut actuellement différencie deux groupes de lésions au potentiel évolutif bien distinct :

- Les lésions de bas grade, issues d'une infection HPV productive (expression des gènes L1 et L2 dans les cellules infectées), qui ont un bon potentiel régressif et ne constituent pas en tant que telles des lésions à risque de cancer.

- Les lésions de haut grade, issues d'une infection HPV transformante (expression des gènes E6 et E7 dans les cellules infectées) qui ont un potentiel progressif plus important et sont considérées comme les lésions à risque de transformation vers le cancer (14, 17, 18).

Schéma représentant le modèle d'évolution des lésions dysplasiques du col de l'utérus



Baldauf JJ, Averous G, Baulon E, Thoma V, Talha-Vautravers A, Sananes N, et al. Néoplasies intraépithéliales du col. EMC – Gynécologie 2013;8(2):1-21 [Article 597-A-10] (14)

3. Définitions et épidémiologie des lésions intraépithéliales cervicales

Les caractéristiques histologiques des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus ont été décrites par Richart en 1968 et étaient différenciées en 4 groupes selon le degré d'anomalies des cellules dans la classification OMS 2003 (8, 14, 19) :

- Les condylomes plans qui correspondent à une prolifération de l'épithélium malpighien. En histologie, on retrouve une hyperkératose, une papillomatose et des aspects en faveur de l'infection à HPV tels que les cellules multinucléées et la koïlocytose (apparition d'un halo clair périphérique et d'une densification cytoplasmique périphérique).
- Les néoplasies intraépithéliales du col de grade 1 (CIN1) ou dysplasies légères. Les modifications intéressent les couches cellulaires superficielles et intermédiaires de l'épithélium et associent dyskaryose (augmentation du volume nucléaire, densification chromatinienne et irrégularités des contours +/- multinucléations), koïlocytose et parakératose (pycnose, irrégularité nucléaire et densification éosinophile du cytoplasme avec augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique). Il peut s'y associer une hyperplasie des cellules basales et parabasales, mais sans caractéristique de perte de maturation de ces cellules.
- Les néoplasies intraépithéliales du col de grade 2 (CIN2) ou dysplasies modérées. On retrouve une perte de maturation des cellules basales et parabasales qui touche tout au plus les 2/3 de l'épaisseur de l'épithélium. Les cellules sont de taille diminuée, le rapport nucléo-cytoplasmique est augmenté ainsi que la densité nucléaire. Les contours cellulaires sont irréguliers. Les koïlocytes sont plus rares voire absents. Les mitoses sont plus fréquentes.

Les analyses immunohistochimiques retrouvent une positivité des marqueurs de prolifération Ki-67 et Mib1 dans plus de 30% des cellules en cas de CIN2.

- Les néoplasies intraépithéliales du col de grade 3 (CIN3) ou dysplasies sévères. Dans ce groupe est également associé le carcinome in situ. Les modifications histologiques des CIN3 sont les mêmes que celles retrouvées dans les CIN2 mais intéressent la totalité de l'épaisseur de l'épithélium. Le marquage par le Ki-67 peut alors toucher plus de 50% des cellules, sur toute l'épaisseur de l'épithélium.

Plus récemment, cette classification a été remplacée par celle de l'OMS en 2014 qui différencie deux groupes de lésions sur le plan histologique (20) :

- Les lésions intraépithéliales de bas grade issues d'une infection productive qui regroupent ce que l'on appelait jusqu'alors les CIN1 et les condylomes plans.
- Les lésions intraépithéliales de haut grade issues d'une infection transformante, qui regroupent ce que l'on appelait jusqu'alors les CIN2 et CIN3.

Les résultats anatomopathologiques des pièces de biopsies ou de conisation doivent être rendus selon cette classification OMS 2014 mais l'anatomopathologiste est libre de préciser en plus l'ancienne gradation de CIN (1, 2 ou 3).

Néanmoins, il est intéressant de noter que pour ce groupe des lésions intraépithéliales de haut grade :

- Les CIN2 ne représentent pas toutes des lésions à risque et sont souvent issues d'un mélange d'infections productives et transformantes avec des caractéristiques histologiques mixtes.

- L'interprétation histologique des néoplasies intraépithéliales reste subjective et présente une reproductibilité modérée, ce qui a conduit l'OMS à proposer des outils d'aide au diagnostic comme la détection par immunohistochimie de la surexpression de la protéine p16 dans les cas où il est difficile de trancher entre une lésion histologique de bas grade et de haut grade, notamment dans le cas particulier des CIN2 (21).

Alors que l'incidence des cancers invasifs du col de l'utérus semble diminuer en France, on note a contrario une augmentation de l'incidence des lésions précancéreuses, estimées à 30,1 pour 100 000 personnes-années en 2009 (contre 26,1 pour 100 000 personnes-années en 2000), avec un ratio lésions précancéreuses/cancer invasif du col estimé à 3,4 (contre 2,8 en 2000) (4, 5, 22). Une étude française sur les régions pilotes effectuant un dépistage organisé des lésions du col de l'utérus retrouvait un pic d'incidence des lésions précancéreuses toutes confondues (CIN2, CIN3 et carcinome in situ) entre 30 et 34 ans (23). En France, on estime qu'il y a plus de 31 000 nouveaux cas de lésions dysplasiques diagnostiquées par an (24).

On retrouve une infection au papillomavirus humain dans 70 à 90% des lésions intraépithéliales de haut grade (CIN2 et 3), dont HPV 16 et 18 dans 50% (25) à 68% (10, 26) des cas selon les études. L'HPV 16 est le sous-type de virus le plus retrouvé dans les néoplasies intraépithéliales de grade 2 et 3, suivi par l'HPV 18, avec un délai d'apparition moyen de 6 à 12 mois après l'infection. Le risque de développement d'une lésion de CIN2 après infection par HPV 16 et/ou 18 est de 5,8% par an (14). Dans une étude de 2005, *Winer et al.* estimaient chez les femmes présentant une infection HPV un risque de développer une lésion de CIN 2 ou 3 de

11,1%, et ce risque augmentait à 27,2% si l'infection était due à l'HPV 16 ou 18. La médiane de développement de ces lésions était de 14,1 mois. Dans cette étude, il était retrouvé dans 100% des CIN2 une infection à HPV et dans 88,2% des CIN2 une infection à HPV à haut risque oncogène (27).

4. Histoire naturelle et prise en charge des néoplasies intraépithéliales cervicales

Les études retrouvent un taux de régression des néoplasies intraépithéliales de grade 1 dans 26 à 70% des cas avec une majorité de régression constatée dans les 12 à 18 mois. 4 à 43% des CIN1 peuvent progresser vers des lésions plus sévères. Le taux de régression dépend du type d'HPV et de la charge virale (14). *Tranbaloc et al.* estiment que 10 à 15% des CIN1 vont progresser en CIN2 ou 3, 60% vont régresser et 35% vont persister. Le risque annuel de progression de CIN1 en CIN3 est estimé à 1% par an, alors que celui d'une CIN2 est de 16% à 2 ans et de 25% à 5 ans (17).

Une méta-analyse de 2018 retrouve un taux de régression à 24 mois pour les CIN2 de 50%, pour 32% de persistance et 18% de progression. Chez les femmes de moins de 30 ans on retrouvait un taux plus important de régression de 60%, contre 20% de persistance et 11% de progression (28).

Concernant les néoplasies intraépithéliales de grade 3, le risque de progression vers une lésion cancéreuse a été estimé entre 31 et 50%. Une étude anglaise estime un risque de progression de 1% par an (14). Les taux de régression des lésions de CIN3 sont moins importants, de l'ordre de 33% selon *Ostor et al.* (29).

En 2016, l'Institut National contre le Cancer publie une actualisation des recommandations concernant la prise en charge des lésions dysplasiques et cancéreuses du col de l'utérus. L'évolutivité des lésions dysplasiques du col de

l'utérus suite à la revue de littérature de l'INCa est présentée dans le tableau ci-dessous (24).

Evolutivité des lésions dysplasiques du col de l'utérus selon la revue de littérature de l'INCa 2016

Type de lésion	Classification OMS 2014	Régression	Persistance	Progression
CIN 1	LIEBG	77 à 80,1% à 2 ans	5,4 à 16% à 2 ans	4,9 à 7,1% à 2 ans
CIN 2	LIEHG	54% à 1 an vers une cytologie/histologie normale 22,2 à 59,1 % vers une lésion CIN 1	15,1 à 19	4,8 à 25,8%
CIN 3		1,3%	98,7%	1,9%

Tableau réalisé à partir des données de l'article : Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Thésaurus, Collection recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016 (24).

Les lésions intraépithéliales de bas grade (anciennement CIN1) ayant un bon taux de régression spontanée à 2 ans (77 à 80,1%) et un faible risque de progression en lésions intraépithéliales de haut grade (CIN2+), de l'ordre de 4,9 à 7,1% à 2 ans, il n'est pas recommandé de proposer un traitement destructeur ou d'exérèse d'emblée mais plutôt une surveillance annuelle pendant les 2 premières années.

Etant donné l'évolutivité des lésions intraépithéliales de haut grade, l'INCa recommande en première intention un traitement chirurgical d'exérèse (avec une priorité pour l'exérèse par conisation à l'anse diathermique sous contrôle colposcopique si la jonction est bien vue) (24). En effet ce traitement permet d'éviter de méconnaître une lésion micro-invasive ou invasive non retrouvée par les biopsies ainsi que l'évolutivité potentielle d'une lésion de haut grade vers une lésion cancéreuse.

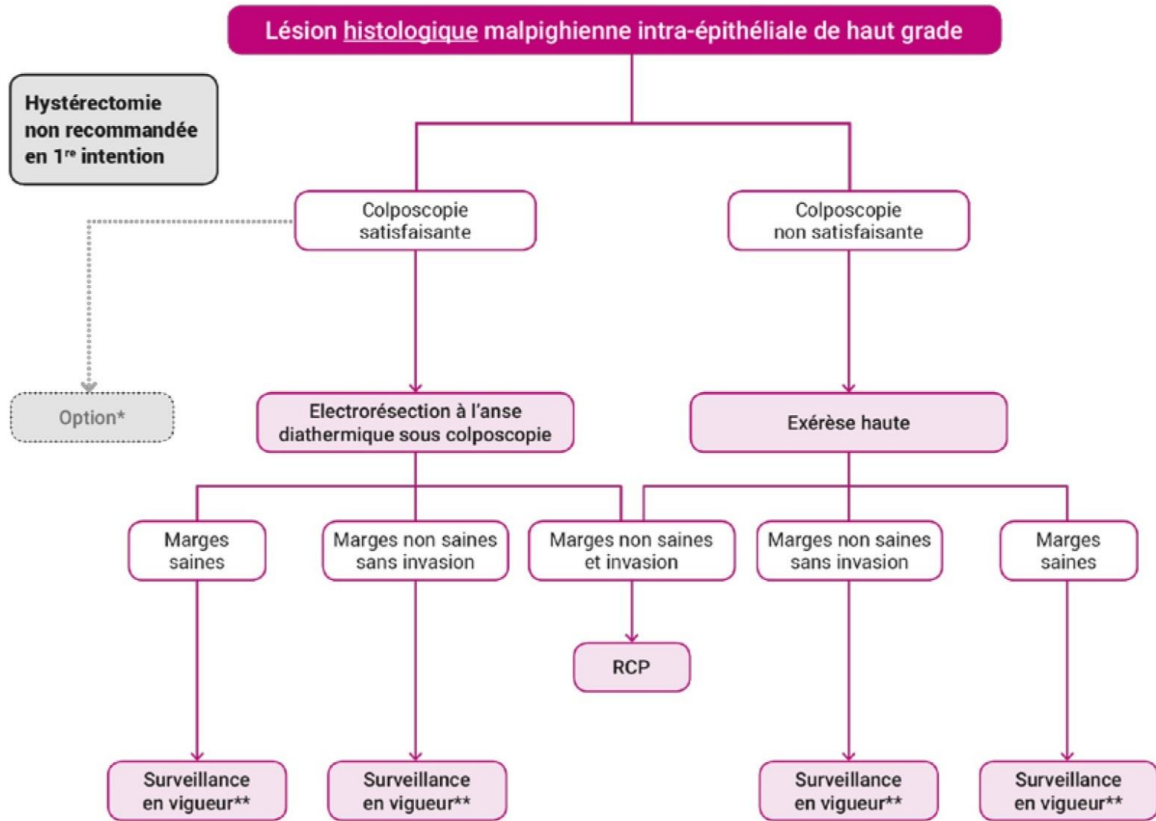
Mais, étant donné :

- Le pic d'incidence maximale des dysplasies cervicales entre 30 et 35 ans,
- Le recul de l'âge de la première grossesse en France (30,7 ans en 2018 selon l'INSEE),
- Les complications obstétricales connues et démontrées d'un traitement chirurgical sur le col de l'utérus. En effet, une revue de la Cochrane 2017 retrouve un risque relatif de 1,75 d'accouchement prématuré (avant 37 semaines d'aménorrhée) en cas d'antécédent de traitement chirurgical sur le col utérin comparé aux femmes n'en ayant jamais eu. Ce risque est plus important pour les conisations au bistouri froid (risque relatif à 2,70) que pour les conisations à l'anse diathermique (risque relatif de 1,58). De même, ce risque augmente avec la hauteur du cône de conisation (30) ;

Une option d'abstention thérapeutique avec contrôle cytologique et colposcopique tous les 6 mois pendant 2 ans maximum reste possible si certaines conditions sont retenues :

- Age inférieur à 30 ans.
- Pas de signes colposcopiques d'invasion.
- Lésion peu étendue.
- Jonction bien visible.
- Adhésion de la patiente au principe d'une surveillance régulière et rapprochée.

Conduite thérapeutique à tenir devant une lésion histologique intra-épithéliale de haut grade selon les recommandations de l'INCa 2016



* Option : si la lésion présente un aspect colposcopique sans aucun signe d'invasion, est peu étendue et si la jonction pavimonto-cylindrique est vue, une destruction ou une abstention-surveillance peut être proposée chez une patiente âgée de moins de 30 ans, consentante et acceptant le principe d'une surveillance régulière (par cytologie et colposcopie +/- biopsie tous les 6 mois pendant 2 ans maximum).

** Les modalités de surveillance post-thérapeutique n'ont pas été évaluées dans ce document. Dans l'attente de leur mise à jour, les recommandations en vigueur sont donc celles de l'ANAES de 2002.

Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Thésaurus, Collection recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016 (24).

Cependant, dans les études retenues pour l'élaboration de ces recommandations, l'âge n'était pas significativement corrélé au taux de régression des lésions de CIN2 et 3, ce qui pose la question de la limite d'âge pour la surveillance. De plus, ces recommandations se basent sur la dernière classification de l'OMS 2014 et sous le terme de lésions intraépithéliales de haut grade sont regroupées à la fois les lésions de CIN2 et CIN3 dont l'évolutivité ne semble pas tout à fait la même. En effet dans la revue de la littérature de l'INCa, on retrouve un taux de régression de l'ordre de 50% pour les lésions de CIN2 voire CIN 2/3, alors qu'il n'était que de 1,3% dans la seule

étude se focalisant uniquement sur les CIN3. Les durées moyennes de suivi étaient cependant différentes (1 an pour les CIN2 et un délai moyen de 2 mois pour les CIN3) (24).

A l'heure où l'âge de la première grossesse est de plus en plus tardif en France et où l'incidence des lésions pré-cancéreuses est maximale dans cette même tranche d'âge, il semble licite de proposer des thérapeutiques alternatives à la chirurgie chez des patientes dont le taux de régression des lésions étiquetées CIN2 semble important. On peut logiquement aussi se poser la question de l'existence potentielle de facteurs cliniques ou anatomopathologiques prédictifs d'évolutivité permettant de mieux trier ces lésions de CIN2.

Le but de notre étude était d'évaluer le taux de régression spontanée des lésions de CIN2 surveillées au Centre Hospitalier Universitaire de Lille et d'identifier des facteurs prédictifs de l'évolutivité de ces lésions.

MATERIEL ET METHODES

1. Population

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée dans le service de gynécologie médicale, orthogénie et sexologie de l'Hôpital Jeanne de Flandres au Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Cette étude analyse les résultats de frottis cervico-vaginaux et biopsies cervicales chez 70 patientes âgées de 23 à 58 ans entre septembre 2014 et février 2020.

Parmi ces 70 patientes, 8 étaient enceintes lors du diagnostic initial. Nous avons fait le choix d'inclure des patientes enceintes dans notre étude car selon les recommandations de l'INCa 2016, aucun traitement de destruction ou d'exérèse n'est réalisé durant la grossesse pour les lésions intraépithéliales de haut grade (en dehors d'une suspicion de lésion invasive) et une colposcopie de contrôle doit être réalisée en post-partum. Ces patientes sont donc d'emblée surveillées pendant un laps de temps au moins égal à la durée de 6 mois requise pour les patientes non enceintes.

Les patientes ont été incluses dans notre étude à partir des tableaux de suivi de patientes Excel des médecins spécialisés en pathologie cervicale du service de gynécologie de CHU de Lille et des registres anatomopathologiques du centre de biologie et pathologie du CHU de Lille.

Les patientes incluses dans l'étude avaient toutes un compte-rendu d'analyse anatomopathologique mentionnant la classification CIN et non uniquement la classification OMS 2014 ne différenciant pas les lésions de CIN2 et de CIN3.

Afin de ne pas induire de biais dans notre étude se concentrant uniquement sur les lésions de CIN2, 14 patientes (5 non enceintes et 9 enceintes) pour lesquelles une

biopsie cervicale retrouvait une lésion de CIN3 associée à une lésion de CIN2 ou une lésion de CIN3 seule n'ont pas été incluses dans notre étude.

Ont été exclues de notre étude :

- Les patientes pour lesquelles une prise en charge immédiate par traitement destructeur ou d'exérèse était proposée suite au diagnostic initial de lésion de CIN2.
- Les patientes dont le diagnostic initial était porté avant le 1^{er} septembre 2014 et celles ayant eu leur première consultation de suivi après le 29 février 2020.

2. *Diagnostic initial de lésion de CIN2*

Le diagnostic histologique initial de lésion CIN2 était obtenu à partir de biopsies cervicales réalisées :

- Soit chez une patiente adressée en consultation de pathologie cervicale au CHU de Lille suite à un frottis cervico-vaginal anormal nécessitant une colposcopie selon les recommandations de l'INCa 2016
- Soit chez une patiente suivie par un gynécologue en ville chez qui une biopsie cervicale avait été réalisée et retrouvait une lésion de CIN2 et pour laquelle elle était adressée en consultation de pathologie cervicale au CHU de Lille pour avis d'expert

3. *Suivi*

Concernant les patientes non enceintes, celles pour lesquelles une surveillance était proposée (au vu de l'aspect colposcopique, de la parité, de certains facteurs épidémiologiques et du choix de la patiente) par le médecin spécialisé en pathologie cervicale étaient reconvoquées pour une consultation de suivi en moyenne 6 mois

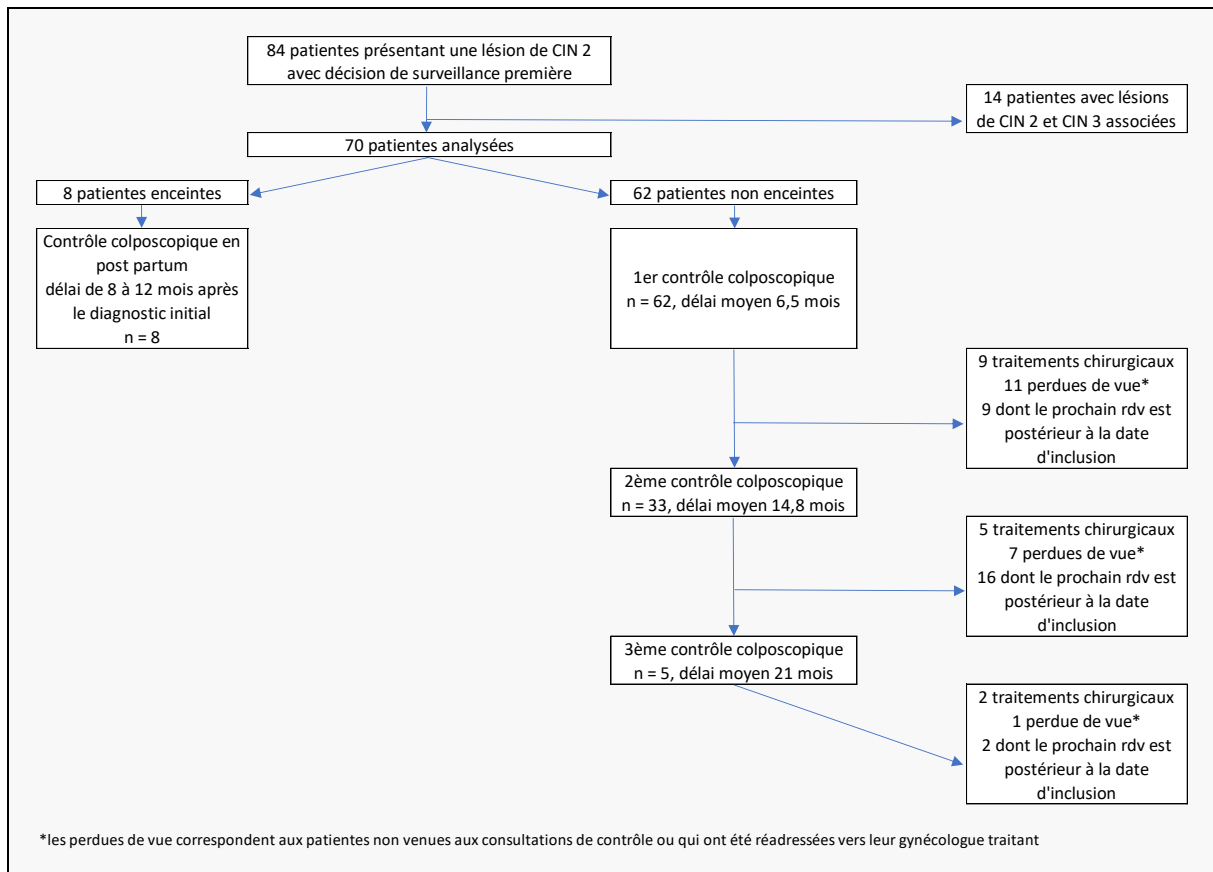
après le diagnostic initial. Un nouveau frottis cervico-vaginal était effectué, ainsi qu'une colposcopie et des biopsies cervicales si l'aspect colposcopique était anormal. Les premières consultations de suivi ont toutes eu lieu au CHU de Lille, même si le diagnostic initial avait été réalisé en consultation de ville. En cas d'absence de décision d'une prise en charge par traitement destructeur ou d'exérèse lors de la consultation de suivi, une nouvelle consultation était programmée en moyenne 6 à 12 mois plus tard selon les résultats cytologiques et histologiques obtenus.

Les 62 patientes non enceintes de notre étude ont eu un premier contrôle colposcopique dans un délai moyen de 6,5 mois. 9 (14,5%) patientes ont eu un traitement chirurgical à l'issue de ce premier contrôle, 11 patientes (17,8%) ont été perdues de vue (soit parce qu'elles ne se sont pas présentées à la consultation prévue au CHU de Lille, soit parce qu'elles ont été réadressées à leur gynécologue traitant suite à la régression constatée des lésions), et 9 patientes (14,5%) devaient avoir une consultation prévue après la fin de la période d'inclusion de l'étude. 33 patientes (53,2%) ont eu un second contrôle dans un délai moyen de 14,8 mois. A l'issue de ce second contrôle, 5 patientes (15,2%) ont eu un traitement chirurgical, 7 (21,2%) ont été perdues de vue, 16 (48,4%) devaient avoir une consultation prévue après la fin de la période d'inclusion, et 5 (15,2%) patientes ont bénéficié d'une 3^{ème} consultation de contrôle dans un délai moyen de 21 mois après le diagnostic initial. Enfin, à l'issue de la 3^{ème} consultation, 2 patientes (40%) ont bénéficié d'un traitement chirurgical, 1 (20%) patiente a été perdue de vue et 2 (40%) devaient avoir une consultation de contrôle prévue après la fin de la période d'inclusion.

Concernant les patientes enceintes, un contrôle en consultation de pathologie cervicale pouvait être réalisé durant la grossesse mais des biopsies cervicales

n'étaient généralement pas réalisées, devant un tableau colposcopique rassurant et un risque hémorragique plus important. C'est donc la consultation de pathologie cervicale du post-partum (réalisée en moyenne 3 mois après la naissance) qui a été prise en compte pour le suivi avec le frottis cervico-vaginal, la colposcopie et les biopsies cervicales réalisés lors de celle-ci. L'ensemble des 8 patientes a bénéficié d'une consultation de pathologie cervico-vaginale dans le post-partum, soit 8 à 12 mois après le diagnostic initial de lésion de CIN2.

Schéma représentant le suivi des patientes de notre étude



La date de régression était définie comme la date de la première consultation de suivi dans notre centre où la régression était constatée. En cas de non-régression, la date de dernières nouvelles était définie comme la date de la dernière consultation

de suivi dans notre centre sans régression constatée.

La régression d'une lésion de CIN2 était définie :

- Soit par une lésion histologique de grade inférieur (CIN1) ou l'absence de lésion dysplasique sur les biopsies cervicales effectuées lors de la consultation de suivi.
- Soit par un frottis cervico-vaginal de grade inférieur à celui au moment du diagnostic ou un frottis cervico-vaginal normal si aucune biopsie cervicale n'était réalisée lors de la consultation de suivi du fait d'une colposcopie jugée normale et satisfaisante.

4. Recueil des données

Les données concernant le frottis cervico-vaginal initial, le nombre de quadrants atteints, le grade colposcopique, la ligne de jonction, les antécédents de pathologie cervicale, l'âge, le tabagisme, la parité, la contraception, la date de diagnostic initial de lésion de CIN2 et les dates de suivi ont été recueillies de façon rétrospective à partir des dossiers des patientes et du logiciel SILLAGE.

5. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'étendue interquartile (IQR) selon la distribution et par les effectifs et pourcentages de chaque modalité pour les variables qualitatives.

Le taux de régression à 6 mois et à 1 an sera estimé à l'aide de la méthode de Kaplan Meier.

Les facteurs associés au risque de survenue d'une régression ont été étudiés en

utilisant des modèles à risques proportionnels de Cox univariés. Les rapports de risque (HR – hazard ratio) ont été calculés avec leur intervalle de confiance 95% (IC95%). Tous les facteurs avec $p < 0,20$ ont été inclus dans un modèle de Cox multivarié avec une sélection pas à pas descendante, et un critère de sélection $p < 0,05$.

Les tests statistiques ont tous été effectués avec un risque de première espèce bilatéral de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute Inc Cary, NC 25513, version 9.4).

RESULTATS

1. Descriptif de l'étude et caractéristiques des patientes ayant une CIN2 pour lesquelles une surveillance a été réalisée dans notre centre

Notre étude comprenait 70 patientes dont 62 non enceintes (88,6%) et 8 enceintes (11,4%) au moment du diagnostic initial de lésion de CIN2.

Les patientes étaient âgées de 23 à 58 ans au moment du diagnostic initial, avec une moyenne d'âge de 31 ans [24-38]. 42 patientes (60%) avaient 30 ans ou moins, et 28 patientes (40%) avaient plus de 30 ans. Les caractéristiques liées à l'âge sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Paramètres statistiques de l'âge au diagnostic initial

Variable	Moyenne	Déviati on Standard	Minimum	Premier quartile	Médiane	Dernier quartile	Maximum
Age	31	7	23	27	30	33	58

les paramètres sont exprimés en années

Le tableau 2 reprend les caractéristiques des différents facteurs analysés dans notre étude.

Tableau 2 : Descriptif des paramètres analysés dans notre étude

Variable de l'étude	Effectif n (%)
Groupe	
Non enceintes	62 (88,6)
Enceintes	8 (11,4)
Total	= 70 (100)
Age (années)	
<=30	42 (60)
>30	28 (40)
Total	= 70 (100)
Frottis initial	
Bas grade	56 (81,1)
Haut grade	13 (18,9)
Total	= 69 (100)
Manquants	1
Grade colposcopique	
1a	22 (35,5)
1b	15 (24,2)
2a	24 (38,7)
2b	1 (1,6)
2c	0
Total	= 62 (100)
Manquants	8
Nombre de quadrants atteints	
1	26 (38,9)
2	28 (41,8)
3	12 (17,9)
4	1 (1,4)
Total	= 67 (100)
Manquants	3
Ligne de jonction	
ZT1-ZT2	54 (81,8)
ZT3	12 (18,2)
Total	= 66 (100)
Manquants	4
Antécédent de pathologie cervicale	
Non	48 (68,6)
Oui	22 (31,4)
Total	= 70 (100)
Tabagisme	
Non	29 (43,3)
Oui	38 (56,7)
Total	= 67 (100)
Manquants	3
Parité	
Nullipare	42 (62,7)
>=1	25 (37,3)
Total	= 67 (100)
Manquants	3
Contraception	
Non hormonale/Absente	27 (38,6)
Hormonale	43 (61,4)
Total	= 70 (100)

Le frottis cervico-vaginal initial correspondait au frottis réalisé préalablement à la colposcopie et aux biopsies cervicales, son résultat ayant motivé celles-ci. Tous les résultats cytologiques des frottis cervico-vaginaux ont été rendus selon la terminologie de Bethesda. Pour les besoins de l'analyse statistique, la variable frottis initial a été divisée en deux sous-groupes :

- Les frottis de bas grade comprenant les frottis ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) avec test HPV positif et les LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion).
- Les frottis de haut grade comprenant les ASC-H (Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL) et les HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion). 56 patientes (81,1%) avaient un frottis initial de bas grade (25 ASC-US et 31 LSIL) et 13 patientes (18,9%) avaient un frottis initial de haut grade (6 ASC-H et 7 HSIL).

Le grade colposcopique est divisé en 5 catégories (1a, 1b, 2a, 2b et 2c) reprenant la classification proposée par la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale et largement utilisée en consultation. Si le compte rendu colposcopique mentionnait plusieurs grades, le grade le plus élevé était retenu.

22 patientes (35,5%) avaient un grade colposcopique 1a, 15 patientes (24,2%) un grade 1b, 24 patientes (38,7%) un grade 2a et 1 patiente (1,6%) un grade 2b.

Aucune patiente n'avait de grade 2c dans notre étude, c'est-à-dire qu'aucune ne présentait de signes d'invasion.

Le nombre de quadrants atteints était défini après lecture des comptes-rendus et schémas colposcopiques retrouvés dans les dossiers des patientes. Un quadrant

était défini comme atteint dès lors qu'il existait un aspect de transformation atypique (qu'il soit de grade 1 ou 2, suivant la terminologie proposée par la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale) en colposcopie.

26 patientes (38,9%) avaient 1 seul quadrant atteint, 28 patientes (41,8%) avaient 2 quadrants atteints, 12 patientes (17,9%) avaient 3 quadrants atteints et 1 seule patiente (1,4%) avait 4 quadrants atteints.

La ligne de jonction a été divisée en deux sous-types si la jonction était vue (ZT1 et ZT2) ou non (ZT3). 54 patientes (81,8%) avaient une jonction de type ZT1 ou ZT2, et 12 patientes (18,2%) avaient une jonction non vue (ZT3). Si l'on sépare les patientes selon un âge seuil de 30 ans, 85% des patients de 30 ans ou moins avaient une jonction vue (ZT1 ou ZT2) et 15% avaient une jonction non vue. Chez les patientes de plus de 30 ans, 76,9% avaient une jonction vue et 23,1% une jonction non vue.

Un antécédent de pathologie cervicale était considéré comme présent s'il était retrouvé dans le dossier de la patiente un diagnostic antérieur de lésion cytologique ou histologique de bas grade (que celle-ci ait régressé ou non lors de l'inclusion dans l'étude, ou qu'elle ait été traitée au moins 2 ans avant la date d'inclusion) ou de lésion cytologique ou histologique de haut grade ayant régressé spontanément avant la date d'inclusion dans l'étude. En l'absence de mention dans le dossier de la patiente, l'antécédent de pathologie cervicale était considéré comme absent. Aucune patiente n'avait comme antécédent un traitement destructeur ou d'exérèse pour une lésion intraépithéliale de haut grade. Une patiente avait comme antécédent une conisation pour lésion de bas grade persistante, réalisée 23 ans avant la date d'inclusion dans l'étude. Deux patientes avaient bénéficié d'un traitement destructeur

de lésions de bas grade, respectivement 20 et 8 ans avant la date d'inclusion dans l'étude.

Au total, 22 patientes (31,4%) avaient un antécédent de pathologie cervicale et 48 patientes (68,6%) n'en avaient pas.

Le tabagisme était considéré comme présent s'il était actif ou arrêté depuis moins de six mois ; et était considéré comme absent si la patiente ne fumait pas ou si elle avait arrêté de fumer depuis plus de 6 mois. 38 patientes (56,7%) avaient un tabagisme considéré comme présent, et 29 patientes (43,3%) un tabagisme considéré comme absent.

Concernant la parité, une patiente était considérée non nullipare dès lors qu'elle avait un antécédent d'accouchement par voie basse ou par césarienne. 42 patientes (62,7%) étaient nullipares au moment du diagnostic initial, et 25 patientes (37,3%) ne l'étaient pas.

La présence d'une contraception et son type au moment du diagnostic initial étaient recueillis à partir des dossiers des patientes. Pour les besoins de l'analyse statistique les patientes ont été classées en deux sous-groupes :

- Le groupe « contraception hormonale » comprenant la contraception oestro-progestative (toutes formes galéniques confondues), la contraception par progestatifs seuls, l'implant sous-cutané à l'étonogestrel, le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel, et les traitements de type macro-progestatifs.

43 patientes (61,4%) faisaient partie de ce sous-groupe.

- Le groupe « contraception non hormonale ou absence de contraception » comprenant les patientes sans contraception, avec dispositif intra-utérin au cuivre, contraception de type mécanique non hormonale et les patientes ménopausées ne prenant pas de traitement hormonal de la ménopause. Seules deux patientes étaient ménopausées dans notre étude et toutes deux ne prenaient pas de traitement hormonal de la ménopause.
27 patientes (38,6%) faisaient partie de ce sous-groupe.

Le tableau 3 reprend le descriptif des différents facteurs analysés selon les groupes de patientes enceintes et non enceintes.

Tableau 3 : Descriptif des paramètres analysés selon les groupes non enceintes/enceintes

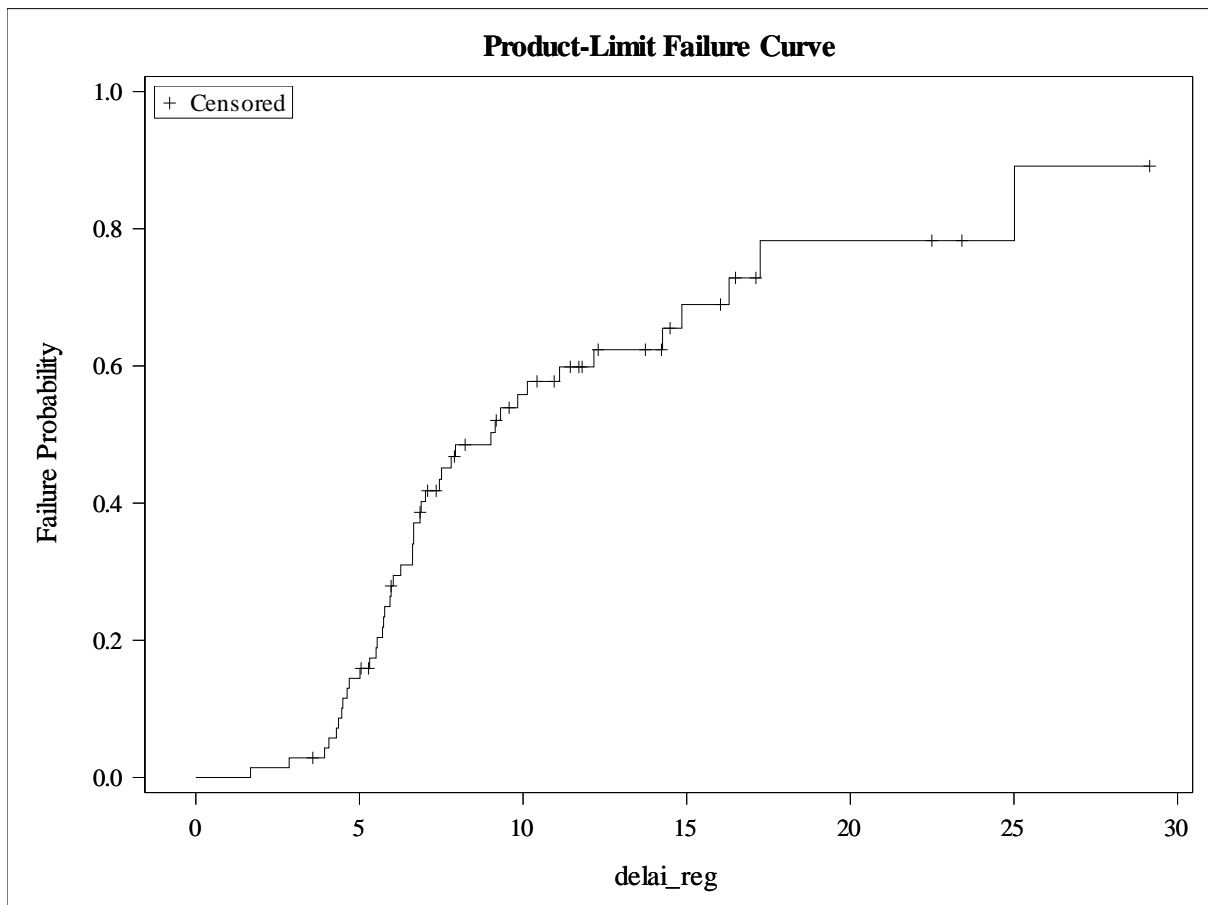
	Non enceintes n (%)	Enceintes n (%)
Effectif	62 (88,6)	8 (11,4)
Age (années)		
<= 30	36 (58,1)	6 (75)
> 30	26 (41,9)	2 (25)
Total	= 62 (100)	= 8 (100)
Frottis initial		
Bas grade	52 (85,2)	4 (50)
Haut grade	9 (14,8)	4 (50)
Total	= 61 (100)	= 8 (100)
Manquants	1	0
Grade colposcopique		
1a	21 (38,2)	1 (14,3)
1b	14 (25,5)	1 (14,3)
2a	19 (34,5)	5 (71,4)
2b	1 (1,8)	0
2c	0	0
Total	= 55 (100)	= 7 (100)
Manquants	7	1
Nombre de quadrants atteints		
1	22 (36,7)	4 (57,1)
2	26 (43,3)	2 (28,6)
3	12 (20)	0
4	0	1 (14,3)
Total	= 60 (100)	= 7 (100)
Manquants	2	1
Ligne de jonction		
ZT1-2	52 (88,1)	2 (28,6)
ZT3	7 (11,8)	5 (71,4)
Total	= 59 (100)	= 7 (100)
Manquants	3	1
Antécédent de pathologie cervicale		
Non	40 (64,5)	8 (100)
Oui	22 (35,5)	0
Total	= 62 (100)	= 8 (100)
Tabagisme		
Non	26 (42,6)	3 (50)
Oui	35 (57,4)	3 (50)
Total	= 61 (100)	= 6 (100)
Manquants	1	2
Parité		
Nullipare	41 (68,3)	1 (14,3)
>= 1	19 (31,7)	6 (85,7)
Total	= 60 (100)	= 7 (100)
Manquants	2	1
Contraception		
Non hormonale/Absente	19 (30,7)	8 (100)
Hormonale	43 (69,4)	0
Total	= 62 (100)	= 8 (100)
Régression		
Oui	39 (62,9)	5 (62,5)
Non	23 (37,1)	3 (37,5)
Total	= 62 (100)	= 8 (100)

2. Taux de régression des lésions de CIN2 dans notre étude

44 patientes ont obtenu une régression de leur lésion de CIN2 durant la période de recueil des données effectuée (entre septembre 2014 et février 2020), soit 62,9% de la population de l'étude, et 26 patientes (37,1%) n'ont pas obtenu de régression à la date des dernières nouvelles. Parmi les patientes ayant régressé, 39 (88,6%) n'étaient pas enceintes au moment du diagnostic initial et 5 (11,4%) l'étaient.

Le taux de régression des lésions de CIN2 a été analysé selon la méthode de Kaplan-Meier avec la courbe de survie ci-dessous représentant la survenue d'une régression en fonction du temps (exprimé en mois).

Courbe de survie selon la méthode de Kaplan-Meier représentant la survenue de la régression en fonction du délai de régression



Les paramètres statistiques du délai de régression sont retrouvés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Paramètres statistiques du délai de régression dans notre étude

Variable	Moyenne	Déviati on Standard	Minimum	Premier quartile	Médiane	Dernier quartile	Maximum
Délai régression	7,7	4,34	1,67	5,16	6,62	9,08	25,02

les paramètres sont exprimés en mois

Les paramètres statistiques montrent un délai de régression variant entre 1,67 et 25,02 mois avec une moyenne de survenue de la régression à 7,7 mois [3,36 – 12,04]. A 6 mois, le taux de survenue d'une régression est de 29,5% contre 62,4% à 12 mois. La survenue de la moitié des régressions a eu lieu dans un délai moyen de 9,01 mois [6,85 – 12,16].

Tableau 5 : Taux de régression selon le délai

Proportion de patientes ayant régressé (%)	Délai (mois)	Intervalle de confiance
25	5,93	4,69 - 6,66
50	9,01	6,85 - 12,16
75	17,24	14,26 -

Comparaison du taux de régression entre les femmes enceintes et non enceintes

5 patientes (62,5%) sur les 8 patientes enceintes au moment au diagnostic initial ont obtenu une régression de leur lésion de CIN2.

La survenue de la régression des lésions de CIN2 a été comparée entre le groupe des femmes enceintes et des non enceintes et ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes (p=0,40).

3. *Facteurs prédictifs de l'évolutivité des lésions de CIN2 dans notre étude*

Etant donné l'absence de différence significative sur la régression entre les groupes des femmes enceintes et non enceintes, l'analyse des facteurs prédictifs de l'évolutivité des lésions de CIN2 a été effectuée sur l'ensemble de la population.

a. En analyse univariée

Le tableau 6 décrit l'analyse statistique des différents facteurs prédictifs d'évolutivité évalués dans notre étude.

Tableau 6 : Descriptif et analyse statistique des facteurs prédictifs selon la régression en analyse univariée dans notre étude

	Régression n (%)	Absence de régression n (%)	p	Hazard ratio [IC]
Effectif	44 (62,9)	26 (37,1)		
Groupe				
Non enceintes	39 (88,6)	23 (88,5)	0,4	
Enceintes	5 (11,4)	3 (11,5)		
Total	= 44 (100)	= 26 (100)		
Age (années)			0,026	1,038 [1,005 - 1,073]
<= 30	24 (54,5)	18 (69,2)	0,12	
> 30	20 (45,5)	8 (30,8)		
Total	= 44 (100)	= 26 (100)		
Frottis initial				
Bas grade	38 (88,4)	18 (69,2)	0,04	0,37 [0,15 - 0,96]
Haut grade	5 (11,6)	8 (30,8)		
Total	= 43 (100)	= 26 (100)		
Manquants	1			
Grade colposcopique				
1a	14 (37,8)	8 (32)	0,5	
1b	11 (29,8)	4 (16)		
2a	12 (32,4)	12 (48)		
2b	0	1 (4)		
2c	0	0		
Total	= 37 (100)	= 25 (100)		
Manquants	7	1		
Nombre de quadrants atteints				
1	20 (47,6)	6 (24)	0,14	
2	16 (38,1)	12 (48)		
3	5 (11,9)	7 (28)		
4	1 (2,4)	0		
Total	= 42 (100)	= 25 (100)		
Manquants	2	1		
Antécédent de pathologie cervicale				
Non	29 (65,9)	19 (73,1)	0,34	
Oui	15 (34,1)	7 (26,9)		
Total	= 44 (100)	= 26 (100)		
Tabagisme				
Non	21 (50)	8 (32)	0,31	
Oui	21 (50)	17 (68)		
Total	= 42 (100)	= 25 (100)		
Manquants	2	1		
Parité				
Nullipare	26 (63,4)	16 (61,5)	0,61	
>= 1	15 (36,6)	10 (38,5)		
Total	= 41 (100)	= 26 (100)		
Manquants	3			
Contraception				
Non hormonale/Absente	18 (41)	9 (34,6)	0,88	
Hormonale	26 (59)	17 (65,4)		
Total	= 44 (100)	= 26 (100)		

Dans notre étude, l'âge est significativement associé à la survenue d'une régression ($p=0,026$) avec un hazard ratio de 1,038 [1,005 – 1,073], c'est-à-dire qu'un âge plus élevé augmente le risque de survenue d'une régression.

Une analyse complémentaire a donc été effectuée entre les groupes d'âge des patientes de 30 ans ou moins et chez celles de plus de 30 ans. Il n'est pas retrouvé de différence significative sur la survenue d'une régression entre ces groupes ($p=0,12$).

Concernant le frottis initial, une différence significative est retrouvée ($p=0,04$) avec un hazard ratio à 0,37 [0,15 – 0,96] suggérant qu'un frottis initial de haut grade diminue le risque de survenue d'une régression des lésions de CIN2 par rapport à un frottis initial de bas grade.

Les différents grades colposcopiques ne sont pas significativement associés à la survenue d'une régression des lésions de CIN2 dans notre étude ($p=0,50$).

Le nombre de quadrants atteints n'est pas significativement associé à la survenue d'une régression ($p=0,14$). L'analyse comparative de deux sous-groupes (1 quadrant atteint et au moins 2 quadrants atteints) ne montre pas non plus de différence significative sur la survenue d'une régression ($p=0,10$).

Enfin, un antécédent de pathologie cervicale ($p=0,34$), le tabagisme ($p=0,31$), la parité ($p=0,61$), et le type de contraception utilisée ($p=0,88$) ne sont pas, dans notre étude, significativement associés à la survenue d'une régression des lésions de CIN2.

b. En analyse multivariée

L'analyse multivariée reprend les facteurs que sont l'âge, le frottis initial et le nombre de quadrants. Seul le paramètre d'âge plus élevé, en analyse multivariée reste significativement associé à la survenue d'une régression ($p=0,018$) avec un hazard ratio à 1,041 [1,007 – 1,076].

DISCUSSION

1. Taux de régression sur l'ensemble de la population de l'étude

Dans notre étude, 62,9% des patientes ont obtenu une régression de leur lésion de CIN2, comprenant la régression complète vers une cytologie et/ou une histologie normale et la régression partielle vers une lésion histologique de bas grade, avec un délai moyen de régression de 7,7 mois.

Ce taux est légèrement supérieur à celui retrouvé dans la revue de littérature de l'INCa 2016 (24). En effet, dans la seule étude s'intéressant à une régression complète des lésions de CIN2 et où le diagnostic initial de CIN2 a été confirmé histologiquement, le taux de régression vers une cytologie et/ou une histologie normale à 1 an est de 54%. Dans cette étude prospective de 206 patientes présentant un diagnostic histologique de CIN1 ou de CIN2, 63 patientes avaient un diagnostic initial de CIN2 et ont bénéficié d'un suivi tous les 3 mois et d'un contrôle histologique à 1 an pour juger de la régression. La moyenne d'âge des patientes de l'ensemble de l'étude est de 29,8 ans (+/- 9,2) et est proche de celle de notre population (31). Concernant la régression dite « partielle », vers une lésion de bas grade, une étude prospective multicentrique a été réalisée au Japon sur 93 patientes présentant une lésion de CIN2. Les patientes étaient suivies tous les 6 mois pendant 2 ans avec un frottis cervico-vaginal et une colposcopie biannuelle. Des biopsies étaient réalisées durant le suivi en cas de suspicion de progression. La moyenne d'âge des patientes de l'étude est de 37,1 ans (+/- 6,4), et est supérieure à la nôtre. Dans cette étude, 59,1% des patientes ont régressé vers une lésion de bas grade à 24 mois (32).

Le taux de régression de notre étude est également supérieur aux résultats de la méta-analyse de 2018 de *Tainio et al.* (28) réalisée avec 36 études (7 essais

randomisés, 16 études prospectives et 13 études rétrospectives) incluant 3160 patientes au total (l'échantillon de patientes allant de 12 à 924 selon les études) avec une lésion de CIN2 histologiquement prouvée et surveillée pendant un minimum de 3 mois sans traitement. La médiane de suivi des patientes est de 16 mois [7,6-27,4]. Seules 11 études sur les 36 incluent uniquement des lésions de CIN2 dans leurs analyses. 19% des études de cette méta-analyse incluent des patientes âgées uniquement de moins de 25 ans. Cette méta-analyse retrouve une moyenne de 46% de régression à 12 mois (sur la base de 13 études, soit 628 patientes), et 50% à 24 mois (sur la base de 11 études, soit 1470 patientes). Cependant la définition de la régression n'est pas uniforme pour toutes les études retenues dans cette méta-analyse, et la prise en compte d'une régression vers une cytologie ou une histologie normale uniquement peut tendre à diminuer le taux de régression obtenu.

Une étude rétrospective réalisée chez 635 patientes, d'âge moyen de 33,3 ans, ayant eu un diagnostic histologique de lésion de CIN3 sur une biopsie cervicale et s'étant vues proposer une conisation (ayant eu lieu entre 2 et 463 jours après le diagnostic, avec une médiane de 62 jours) s'est intéressée spécifiquement au taux de régression des lésions de CIN3. L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires retrouve une lésion moins importante (CIN1 ou absence de lésion) dans 1,3% des cas, concluant à une régression spontanée des lésions de CIN3 avant la conisation (33). Cependant, dans cette étude, la définition de la régression ne prend en compte que les lésions de CIN1 ou l'absence de lésion alors que la présence sur la pièce opératoire d'une lésion de CIN2 était considérée comme une non-régression, ce qui a pu sous-estimer ce taux de régression. D'autre part, la médiane de 2 mois environ entre le diagnostic de CIN3 et la conisation nous paraît courte pour

évaluer de façon correcte la régression de lésions dysplasiques. Cependant, ce chiffre reste bien en dessous des taux de régression des lésions de CIN2 constatés dans la littérature suggérant bien une différence d'évolutivité et de pronostic des lésions de CIN3 par rapport aux lésions de CIN2 et posant la question de leur prise en charge respective.

Une autre étude prospective sur 100 patientes d'âge moyen de 29,7 ans (34) s'est intéressée à la régression des lésions de CIN2 et 3 confondues avant résection chirurgicale (celle-ci étant effectuée 15 semaines après le diagnostic initial). Cette étude retrouve un taux de régression (vers une lésion de bas grade ou vers l'absence de lésion) de 28%, inférieur aux taux de régression des études se concentrant uniquement sur les lésions de CIN2 (31, 31, 35-40) et suggérant là encore une probable différence de régression des lésions de CIN3 par rapport aux lésions de CIN2. L'ensemble de ces résultats tend à montrer que les lésions de CIN2 et de CIN3, aujourd'hui toutes deux comprises dans les lésions intraépithéliales de haut grade ne devraient peut-être pas se voir proposer la même prise en charge. Il est à prendre en compte que la dernière classification histologique tend à vouloir ne différencier que deux types de néoplasies intracervicales (haut grade versus bas grade) et que de nombreux outils existent pour optimiser cela (immunomarquage de la protéine p16 ou du Ki67). Néanmoins, cette simplification ne semble pas si aisée puisque la persistance de descriptions de lésions de CIN2 ne sont pas rares et que ces lésions ont une évolutivité qui leur est propre.

L'ordre de prise en charge des lésions de haut grade (CIN2 et 3) proposé par l'INCa en 2016, à savoir l'exérèse chirurgicale en première intention et la surveillance en option, pourrait être rediscuté spécifiquement pour ces lésions de CIN2.

2. Taux de régression chez les femmes enceintes

Dans notre étude, le taux de régression des lésions de CIN2 des femmes enceintes n'était pas significativement différent de celui des femmes non enceintes (62,5% contre 62,9% chez les femmes non enceintes, $p=0,4$).

L'hypothèse d'une surveillance rapprochée en cas de lésion intra-épithéliale de haut grade est largement utilisée en France dans un cas précis : la grossesse, et ce indépendamment de l'âge. Les recommandations pendant la grossesse sont en cas de cytologie en faveur d'une lésion de bas grade (ASCUS ou LSIL) de refaire une cytologie 2 à 3 mois après la naissance. En cas de cytologie pouvant être en faveur d'une lésion de haut grade (HSIL, ASC-H ou AGC), il est recommandé de réaliser une colposcopie avec biopsies en début de grossesse et de la réitérer 3 mois plus tard, puis 2 à 3 mois après la naissance (24).

D'après les études retenues pour l'établissement des recommandations de l'INCa 2016, les corrélations cyto-colpo-histologiques ne sont pas différentes d'en dehors de la grossesse (24). Les études retenues pour l'élaboration de ces recommandations (prospectives et rétrospectives, avec des échantillon de patientes allant à de 78 à 239 toutes lésions confondues et de 9 à 46 lésions de CIN2, chez des patientes ayant bénéficié d'un diagnostic histologique en début de grossesse et d'un suivi en post partum avec des délais hétérogène entre 6 semaines à 6 mois) (29, 41-43) retrouvent des taux de régression toutes lésions de CIN confondues allant de 27,8% à 65,5%, variant selon le type d'étude, le type de lésions et les délais de surveillance. *M. Serati et al.*, dans une étude prospective entre 2003 et 2007 sur 78 patientes dont 36 ayant une lésion de CIN2 ou 3 découverte en début de grossesse décrivent un taux de régression de 47,3% des CIN2 et 3 en post partum (29). Les patientes avaient une médiane d'âge de 30 ans [19-42]. Dans cette étude, les patientes

bénéficiaient d'une colposcopie toutes les 8 semaines durant la grossesse, ainsi que 3 à 6 mois après la naissance. Le taux de régression des patientes enceintes ayant une lésion de CIN1 a été comparé à un groupe de patientes non enceintes ayant une lésion de CIN1, mais cela n'a pas été le cas pour les patientes ayant une lésion de CIN2 et 3. *Wu et al.* quant à eux ont étudié de façon prospective 239 patientes ayant une lésion de CIN, dont 46 CIN2 et 63 CIN3, chez des patientes d'âge moyen de 29,8 ans (+/- 4,1). Les patientes ayant un frottis cervico-vaginal anormal bénéficiaient d'une colposcopie avec biopsies cervicales en début de grossesse (avec une médiane à 16 SA +/- 3), puis d'une seconde colposcopie avec biopsies cervicales 8 à 12 semaines plus tard (médiane à 27 SA +/- 2) et enfin 6 à 12 semaines après la naissance. Cette étude retrouve une régression de 58,7% et 47,6% 6 à 12 semaines après la naissance pour les CIN2 et 3 respectivement (41).

D'autres études en dehors de celles retenues pour la revue de littérature de l'INCa se sont intéressées au taux de régression des lésions de CIN2 chez les femmes enceintes et retrouvent des taux de régression hétérogènes, allant de 53% pour *Da Kyung Hong et al.* dans une étude rétrospective de 2019, chez 215 patientes dont 75 présentant une lésion de CIN2 diagnostiquée sur biopsie cervicale en début de grossesse, avec une moyenne d'âge de 30,4 ans (+/- 3,8) sur l'ensemble de la population de l'étude (44); jusqu'à 68% pour *Yost et al.* dans leur étude rétrospective sur 153 patientes dont 82 CIN2, avec une moyenne d'âge de 24 ans. Dans cette étude, les patientes avaient eu un diagnostic histologique de lésion de CIN2 ou 3 en début de grossesse et avaient bénéficié d'un frottis et d'une nouvelle colposcopie entre 28 et 32 SA, puis d'un contrôle cytologique et colposcopique avec biopsies cervicales en cas de colposcopie anormale à 3 mois de la naissance pour les lésions

de CIN2 initiales (contre 6 semaines pour les lésions de CIN3) (45).

L'étude rétrospective de *Mailath-Pokorny et al.* s'est intéressée à la comparaison du taux de régression des lésions de CIN tous grades confondus entre les femmes enceintes et non enceintes. L'étude comptait 51 patientes enceintes (dont 7 lésions CIN2), d'âge moyen de 30,2 ans (+/- 5,5) avec une lésion histologique de CIN diagnostiquée pendant la grossesse à une médiane d'âge gestationnel de 15 SA (+/- 6,3) et a été comparée à un groupe témoin de 51 patientes non enceintes d'âge et de type de lésion de CIN similaires (moyenne d'âge de 30,6 ans (+/- 6)). Cette étude retrouve une différence significative entre les deux groupes avec 56,9% de régression chez les femmes enceintes contre 31,4% chez les non enceintes ($p = 0,01$). Cependant l'étude portait sur l'ensemble des lésions de CIN et pas uniquement les CIN2. Le taux de régression des CIN2 chez les femmes enceintes était de 71,4% mais n'a pas été comparé au taux de régression spécifiquement des lésions de CIN2 chez les non enceintes (46).

3. Facteurs prédictifs

Les facteurs de risque de développement du cancer du col de l'utérus sont bien connus (1, 47-49) et certains de ces facteurs ont également été associés au développement des néoplasies intraépithéliales cervicales à savoir l'HPV 16, le tabac ou la contraception orale (27, 50-53).

Nous avons donc choisi d'étudier ces facteurs, pour savoir s'ils avaient un rôle sur la régression des lésions de CIN2. D'autres facteurs ont aussi été étudiés, tels que l'âge, le grade colposcopique, l'étendue lésionnelle puisqu'ils font partie des critères de recommandations de l'INCa 2016 pour l'option de prise en charge des lésions de haut grade par la surveillance cyto-colpo-histologique tous les 6 mois. Enfin, le frottis

cervico-vaginal initial nous semblait être un facteur prédictif intéressant.

a. Age

Dans notre étude, l'âge est significativement lié au taux de régression, avec une régression plus importante en cas d'âge plus élevé (HR 1,038 [1,005 – 1,073] $p=0,026$ en analyse univariée, 1,041 [1,007 – 1,076] $p=0,018$ en analyse multivariée). Par ailleurs, lorsque les patientes sont séparées en deux groupes d'âge, il n'est pas retrouvé de différence significative entre les patientes de moins de 30 ans et celles de plus de 30 ans ($p=0,12$). Nos résultats sont en accord avec la revue de littérature de l'INCa 2016 (24). En effet, 3 études prospectives ont évalué l'impact de l'âge sur la régression ou la progression des lésions de CIN2 ou de CIN 2/3, sur des durées de suivi variables (de 15 semaines à 24 mois). Ces études ne retrouvaient pas de différence significative et portaient sur des échantillons de 50 à 100 patientes, de tout âge (moyenne d'âge de 26,5 ans à 37,1 ans) (32, 34, 36). *Nogawa et al.* ont étudié les lésions de CIN2 et concluent que l'âge n'est pas un facteur prédictif de régression en CIN1 ou de progression en CIN3, avec une moyenne d'âge du groupe « progression » à 36,5 ans (+/- 6,4) contre 37,2 ans (+/- 6,5) pour le groupe « non progression » (32). *Discacciati et al.* se sont également focalisés sur les lésions de CIN2 mais uniquement associées à un frottis LSIL et ne retrouvent pas de différence significative sur la moyenne d'âge du groupe « progression » (moyenne d'âge à 26,7 ans +/- 8,7) par rapport au groupe « régression » (moyenne d'âge à 27,7 ans +/- 7,7, $p = 0,68$) (36). *Trimble et al.* ont étudié à la fois les lésions de CIN2 et 3 confondues et ne retrouvent pas de différence d'âge entre le groupe « régression » et « non régression ». Pour cette dernière étude, il n'y a pas non plus de différence significative entre les patientes de plus de 25 ans et celles de moins de 25 ans ($p=0,06$) (34).

Cependant, malgré cette absence de différence retrouvée, les recommandations ciblant l'option thérapeutique de surveillance des lésions de haut grade ne concernent que les patientes de moins de 30 ans (24). La question de ce seuil de 30 ans se pose, d'autant plus avec l'âge moyen de la première grossesse augmentant progressivement (30,7 ans en 2018 selon l'INSEE) et les conséquences obstétricales (accouchement prématuré) d'un traitement d'exérèse des lésions dysplasiques qui ne sont plus à démontrer (30).

Une étude de cohorte de 2020 au Danemark portant sur plus de 6000 patientes par groupe comparait l'évolution de la proportion de patientes pour lesquelles une surveillance était proposée en première intention plutôt qu'un traitement d'exérèse, ainsi que l'évolution des taux de régression des lésions de CIN2 entre la période 2008-2011 et 2014-2017. La moyenne d'âge des patientes était de 29,8 ans pour la période 2008-2011 et 30,4 ans pour la période 2014-2017. Il est constaté une augmentation de la proportion de patientes à qui est proposé une surveillance plutôt qu'un traitement d'exérèse d'emblée (29,6% sur la période 2008-2011 contre 53,3% sur la période 2014-2017, tous âges confondus), et une diminution de la proportion de patientes ayant eu une conisation pour lésion de CIN2 à la fois avant 30 ans (59,2% contre 20,9% respectivement) mais aussi après 30 ans (82,3% contre 63,2% respectivement). Les taux de régression des lésions de CIN2 entre les 2 périodes étaient similaires (41,8% contre 46,7%) et il n'était pas retrouvé de différence sur le taux de régression entre les patientes de plus de 30 ans et celles de moins de 30 ans sur les 2 périodes d'étude (54).

Ces résultats sont cependant en contradiction avec la méta-analyse de *Tainio et al.* de 2018 qui, sur 4 études (3 prospectives et 1 rétrospective, comprenant au total 1069 patientes âgées de 11 à 24 ans, les moyennes d'âges des patientes n'étant

pas précisées dans certaines de ces études), montrent une tendance à la régression des lésions de CIN2 plus importante chez les moins de 30 ans, avec 60% de régression à 24 mois en moyenne (et jusqu'à 70% à 36 mois sur une analyse de 2 études soit 131 patientes) contre 44% de régression à 24 mois en moyenne sur les plus de 30 ans (sur la base de 7 études soit 401 patientes) (28).

L'étude de *Matsumoto et al.* a étudié de manière prospective 570 patientes (479 CIN1 et 91 CIN2, toutes ces patientes ayant un frottis initial LSIL), d'âge moyen de 36 ans pendant une durée moyenne de suivi de 39,1 mois. Cette étude retrouve une probabilité de régression plus faible chez les 30-39 ans (56,9%, $p < 0,001$) ou les 40-54 ans (62,6%, $p < 0,001$) par rapport aux patientes âgées de 18 à 29 ans (74,8%), après ajustement sur le type d'HPV et le grade du CIN (55).

De nombreuses études s'intéressent au taux de régression des lésions de CIN2 mais un certain nombre d'entre elles se sont focalisées sur des patientes jeunes, de moins de 25 ans. Les taux de régression retrouvés sont hétérogènes. Le taux le plus faible de régression est retrouvé dans l'étude prospective de *Fuchs et al.*, qui décrivent 39% de régression des lésions de CIN2 vers une cytologie normale et/ou une histologie normale chez 36 patientes de moins de 21 ans après une durée de suivi médiane de 378 jours (56) ; alors que le taux de plus important de régression est retrouvé dans l'étude de cohorte de *Monteiro et al.*, avec 71,4% de régression à 24 mois sur une population de 14 patientes âgées de moins de 19 ans ayant eu un diagnostic histologique initial de CIN2 (moyenne d'âge de 15,3 ans sur l'ensemble de l'étude mais la moyenne d'âge des patientes avec lésions de CIN2 n'est pas connue) (57).

La question de l'âge reste donc entière avec des résultats hétérogènes dans la littérature selon le type d'étude. Néanmoins, l'âge « cut-off » de 30 ans nous semble

être un critère des recommandations de l'INCa 2016 à remettre en cause dans la décision d'abstention thérapeutique et de surveillance des lésions de CIN2. En effet, au-delà de 30 ans, la décision d'une prise en charge chirurgicale de lésions de CIN2, qui ont en plus de bonnes chances de régresser spontanément, pourrait grever le pronostic obstétrical de patientes n'ayant que trop souvent à cet âge pas encore effectué leur projet parental. Nous n'avons pas pu déterminer dans notre étude un âge « cut-off » statistiquement significatif.

b. Frottis initial

Concernant le résultat du frottis au moment du diagnostic initial, notre étude retrouve, en analyse univariée, une augmentation significative du risque de non régression en cas de frottis initial de haut grade (HR 0,37 [0,15 – 0,96], $p=0,04$). Cette association n'est plus significative en analyse multivariée. A notre connaissance, il n'existe pas d'autre étude ayant analysé le frottis initial comme potentiel facteur prédictif de la régression d'une lésion de CIN2. Ce paramètre pourrait être inclus dans les facteurs utiles à prendre en compte dans la décision d'une surveillance régulière ou d'un traitement d'exérèse d'emblée des lésions histologiques de haut grade.

c. Autres facteurs étudiés dans notre étude

Les autres facteurs prédictifs analysés dans notre étude (tabac, contraception, parité) n'ont pas montré d'association significative avec la survenue d'une régression de lésion de CIN2. Les résultats retrouvés dans la littérature sont plus hétérogènes, certaines études retrouvent des résultats comparables aux nôtres (31, 34, 38, 40, 58) alors que d'autres études retrouvent des différences.

L'étude prospective de *Moscicki et al.*, sur 95 patientes présentant une lésion de CIN2, d'âge moyen de 20,4 ans (+/- 2,3), retrouve que l'utilisation d'une contraception hormonale combinée est associée significativement à une régression moins importante des lésions de CIN2 (HR 0,86 [0,75-0,97] p=0,02) chez des patientes de moins de 25 ans (59). L'étude rétrospective de *Miyamoto et al.*, concernant 59 patientes avec une lésion de CIN2 retrouve une proportion plus importante de patientes tabagiques dans le groupe progression par rapport au groupe régression (p=0,032) (60).

Concernant l'impression colposcopique, il est admis que le risque de diagnostiquer une lésion CIN au moins de grade 2 est plus important en cas d'anomalies majeures à la colposcopie (61, 62). Cependant, nous n'avons pas retrouvé d'étude dans la littérature se focalisant sur le grade colposcopique comme potentiel facteur prédictif de la régression des lésions de CIN2, que ce soit selon la classification utilisée par la SFCPCV ou selon la classification internationale. En 2010, Mergui et al. ont proposé un algorithme (associant des critères colposcopiques tels que l'impression colposcopique, l'accès à la ligne de jonction, l'étendue de la lésion mais aussi l'âge et la concordance cyto-histologique) qui permettrait d'aider à la décision entre une surveillance régulière ou un traitement immédiat (63).

Critères décisionnels concernant la prise en charge des lésions dysplasiques du col de l'utérus selon Carcopino et al.

Critères décisionnels pour le choix du traitement des lésions intraépithéliales du col de l'utérus. La présence d'un seul critère de grade 3 (code rouge) ou de deux critères de grade 2 (code orange) impose un traitement d'exérèse, à priori par résection à l'anse, permettant d'obtenir une analyse histologique de la pièce opératoire et de ne pas méconnaître une microinvasion. Un traitement destructeur ou une simple surveillance ne peuvent être envisagés que s'il n'existe qu'un seul critère de grade 2 (code orange), ou si les cinq critères sont de grade 1 (code vert). La seule exception serait les néoplasies intraépithéliales cervicales de type 1 (CIN 1) étendues sur trois ou quatre quadrants chez une femme de moins de 30 ans pour laquelle l'abstention thérapeutique reste indiquée.

Critères décisionnels	Grade		
	1 Code vert	2 Code orange	3 Code rouge
Impression colposcopique	Absence de signes de gravité	Impression colposcopique intermédiaire	Présence de signes de gravités faisant évoquer la possibilité d'un début d'invasion
Type de la zone de transformation/ position de la lésion	Type 1	Type 2	Type 3
Surface de la lésion	Q1	Q2	Q3-Q4 ^a
Age de la patiente (ans)	20 à 30	31 à 39	≥ 40
Résultats cytohistologiques	Résultats concordants évocateurs d'une CIN 1	Résultats concordants évocateurs d'une CIN 2	Résultats discordants ou évocateurs d'une CIN 3+

^a La seule exception serait les CIN 1 étendues sur trois ou quatre quadrants chez une femme de moins de 30 ans pour laquelle l'abstention thérapeutique reste indiquée.
 Tableau extrait de l'article : Carcopino X, Muszynski C, Mergui J-L, Gondry J, Boubli L. La CIN 2 mérite-t-elle la même prise en charge que la CIN 3 ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. févr 2011;39(2):94-9 (64)

Concernant l'extension des lésions, une étude prospective de 2011 de 42 patientes, d'âge moyen de 26,5 ans présentant une lésion de CIN2 s'est intéressée au taux de régression de ces lésions avec un suivi tous les 3 mois, pour une durée totale de 12 mois. Le taux de régression à 12 mois est de 74%, et celle-ci est constatée dans les 6 premiers mois du suivi pour 83,9% des patientes. Dans cette étude, on retrouve une augmentation du taux de régression chez les patientes ayant un seul quadrant atteint en comparaison de celles ayant plus d'un quadrant atteint (OR 6,50 [1,20-35,23]). Cette augmentation n'était cependant significative que pour le suivi à 3 mois du diagnostic initial, et ne l'était plus pour les suivis à 6, 9 et 12 mois (36).

d. Autres facteurs étudiés dans la littérature

D'autres facteurs prédictifs de régression ont été étudiés dans la littérature, comme la présence d'un HPV à haut risque oncogène (32), et notamment avec l'HPV-16 (31, 34, 38, 56, 65, 66) ; ou encore l'immunomarquage de la protéine p16. *Omori et al.* retrouvent une expression plus forte de l'immunomarquage p16 dans les lésions de CIN2 ayant progressé (groupe 3) comparativement aux groupe ayant persisté ou

régressé (groupes 1 et 2) ($p < 0,05$). Par ailleurs, il n'est pas retrouvé de différence significative entre le marquage des CIN2 groupe 3 et des CIN3 ou entre les CIN2 groupe 1 et 2 et les CIN1 (67). Enfin, *Miyamoto et al.* retrouvent une expression plus forte de p16 et un marquage positif de Ki-67 dans plus de 50% des cellules significativement différents chez les patientes ayant progressé par rapport à celles ayant régressé de leur lésion de CIN2 (80% dans le groupe progression pour p16 contre 50 % dans le groupe régression $p = 0,008$; et la présence de Ki-67 dans plus de 50% des cellules dans 75% des cas du groupe progression contre 43% dans le groupe régression ($p = 0,004$)) (60). A l'heure actuelle, ces outils sont utilisés comme aide pour le diagnostic histologique performant des différents grades lésionnels plutôt que comme facteurs prédictifs de l'évolutivité de ces grades. Il est évident que ces marqueurs n'ont que peu d'intérêt pronostique pour les lésions de CIN1 ou de CIN3, mais leur intérêt semble aussi limité pour les lésions de CIN2 puisqu'un marquage fortement positif de la protéine p16 et la présence de ki-67 peuvent se voir aussi dans un bon nombre de lésions de CIN2 régressives.

4. Limites de l'étude

Notre étude comporte des limites. Tout d'abord, nous sommes conscients que notre étude rétrospective n'a pas le même impact qu'une étude prospective. De plus, notre échantillon de patientes n'est pas très important du fait de la faible fréquence des lésions de CIN2 non associées à des lésions de CIN1 ou de CIN3. Poursuivre cette étude sur le long terme avec un échantillon plus important nous permettrait de confirmer ou d'infirmer les résultats retrouvés. La comparaison entre le taux de régression des femmes enceintes et non enceintes peut aussi être mise en balance par le faible nombre de patientes enceintes dans notre étude (8 patientes, soit 11,4%

de notre population), une part importante d'entre elles ayant été exclues par la présence concomitante de lésion de CIN3 sur les biopsies cervicales.

Notre étude comporte une autre limite qui a pu majorer le taux de régression obtenu. En effet, toutes les patientes présentant un diagnostic de lésion de CIN2 sur biopsie cervicale ne se sont pas vues proposer une surveillance systématique des lésions et certaines de ses patientes ont été orientées vers un traitement d'exérèse d'emblée, à la fois selon leur choix mais aussi selon l'avis du médecin colposcopiste ayant diagnostiqué la lésion de CIN2, en se basant sur un certain nombre de critères (tabagisme actif, projet parental effectué ou non, aspect colposcopique rassurant, fiabilité de la patiente à s'astreindre à une surveillance régulière ou non). Les patientes de notre étude pourraient donc avoir un potentiel de régression plus important que celles à qui été proposé un traitement d'exérèse d'emblée. Il serait intéressant de comparer les caractéristiques des patientes ayant été surveillées à celles ayant bénéficié d'un traitement d'exérèse immédiat.

CONCLUSION

Le taux de régression spontanée des patientes présentant une lésion de CIN2 est élevé et justifie une solution de prise en charge alternative au traitement d'exérèse d'emblée, à savoir une surveillance régulière tous les 6 mois. Cette recommandation d'option thérapeutique ne concerne cependant qu'une partie de ces patientes et notamment celles ayant moins de 30 ans.

Le taux de régression spontanée des patientes enceintes n'était pas différent des patientes non enceintes dans notre étude alors que suivant les recommandations actuelles, elles sont d'emblée surveillées régulièrement, au moins jusqu'en post-partum, du fait de leur grossesse et de la contre-indication d'un traitement d'exérèse durant cette période.

Plusieurs facteurs prédictifs ont été étudiés et un âge jeune ne semble pas être prédictif d'une meilleure régression des lésions de CIN2. Le principe d'une surveillance régulière comme prise en charge première des lésions de CIN2 sans critère de gravité pourrait être étendue aux patientes de plus de 30 ans.

Par ailleurs, il semble exister une tendance à une meilleure régression spontanée en cas de frottis initial de bas grade. Des études comprenant un plus grand échantillon de patientes pourraient permettre de confirmer cette tendance et d'intégrer le frottis initial comme facteur prédictif permettant d'orienter la prise en charge de ces patientes.

ANNEXES

Annexe 1 : Terminologie de Bethesda 2014 (68)

The 2014 BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING CERVICAL CYTOLOGY

SPECIMEN TYPE:

Indicate conventional smear (Pap smear) vs. liquid-based preparation vs. other

SPECIMEN ADEQUACY

- Satisfactory for evaluation (*describe presence or absence of endocervical/transformation zone component and any other quality indicators, e.g., partially obscuring blood, inflammation, etc.*)
- Unsatisfactory for evaluation . . . (*specify reason*)
 - Specimen rejected/not processed (*specify reason*)
 - Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (*specify reason*)

GENERAL CATEGORIZATION (optional)

- Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy
- Other: See Interpretation/Result (*e.g., endometrial cells in a woman ≥ 45 years of age*)
- Epithelial Cell Abnormality: See Interpretation/Result (*specify 'squamous' or 'glandular' as appropriate*)

INTERPRETATION/RESULT

NEGATIVE FOR INTRAEPITHELIAL LESION OR MALIGNANCY

(When there is no cellular evidence of neoplasia, state this in the General Categorization above and/or in the Interpretation/Result section of the report--whether or not there are organisms or other non-neoplastic findings)

NON-NEOPLASTIC FINDINGS (*optional to report optional to report; list not inclusive*)

- Non-neoplastic cellular variations
 - Squamous metaplasia
 - Keratotic changes
 - Tubal metaplasia
 - Atrophy
 - Pregnancy-associated changes

- Reactive cellular changes associated with:
 - Inflammation (includes typical repair)
 - Lymphocytic (follicular) cervicitis
 - Radiation
 - Intrauterine contraceptive device (IUD)
- Glandular cells status post hysterectomy

ORGANISMS

- *Trichomonas vaginalis*
- Fungal organisms morphologically consistent with *Candida* spp.
- Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis
- Bacteria morphologically consistent with *Actinomyces* spp.
- Cellular changes consistent with herpes simplex virus
- Cellular changes consistent with cytomegalovirus

OTHER

- Endometrial cells (*in a woman ≥ 45 years of age*)
(Specify if “negative for squamous intraepithelial lesion”)

EPITHELIAL CELL ABNORMALITIES

SQUAMOUS CELL

- Atypical squamous cells
 - of undetermined significance (ASC-US)
 - cannot exclude HSIL (ASC-H)
- Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
(encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN 1)
- High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)
(encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS; CIN 2 and CIN 3)
 - with features suspicious for invasion (*if invasion is suspected*)
- Squamous cell carcinoma

GLANDULAR CELL

- Atypical
 - endocervical cells (NOS *or specify in comments*)
 - endometrial cells (NOS *or specify in comments*)
 - glandular cells (NOS *or specify in comments*)
- Atypical
 - endocervical cells, favor neoplastic
 - glandular cells, favor neoplastic

- Endocervical adenocarcinoma in situ
- Adenocarcinoma
 - endocervical
 - endometrial
 - extrauterine
 - not otherwise specified (NOS)

OTHER MALIGNANT NEOPLASMS: *(specify)*

ADJUNCTIVE TESTING

Provide a brief description of the test method(s) and report the result so that it is easily understood by the clinician.

COMPUTER-ASSISTED INTERPRETATION OF CERVICAL CYTOLOGY

If case examined by an automated device, specify device and result.

EDUCATIONAL NOTES AND COMMENTS APPENDED TO CYTOLOGY REPORTS *(optional)*

Suggestions should be concise and consistent with clinical follow-up guidelines published by professional organizations (references to relevant publications may be included).

Annexe 2 : Classification histologique OMS 2003 et 2014 pour les lésions intraépithéliales du col de l'utérus (19)

Table 1 Terminology for HPV-associated precancerous lesions of the squamous epithelium of the cervix, vulva and vagina.

2014 WHO classification	2003 WHO classification	Synonyms
Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	CIN 1 VIN 1 (usual type) VAIN 1 condyloma koilocytic atypia	mild dysplasia condyloma koilocytic atypia koilocytosis
High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)	CIN 2 VIN 2 (usual type) VAIN 2 CIN 3 VIN 3 (usual type) VAIN 3	moderate dysplasia severe dysplasia carcinoma in situ Bowen's disease Bowenoid dysplasia

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. nov 2018;68(6):394-424
2. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.
3. La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles – 2^{ème} éd. [Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO
4. Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2015.
5. Duport N, Salines E, Grémy I. Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012. *Bull Epidemiol Hebd*. 2014;(13-14-15):228-34.
6. Pouillié Anne-Isabelle, Hamers Françoise. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immunomarquage p16/Ki67. Haute Autorité de Santé juillet 2019 – N° ISBN 978-2-11-152909-0
7. Anne Cowppli-Bony, Zoé Uhry, Laurent Remontet, Anne-Valérie Guizard, Nicolas Voirin, Alain Monnereau, Anne-Marie Bouvier, Marc Colonna, Nadine Bossard, Anne-Sophie Woronoff, Pascale Grosclaude. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 – Tumeurs solides* Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2016. 274 p
8. Rakotomahenina H, Bonneau C, Ramanah R, Rouzier R, Brun JL, Riethmuller D. *Epidémiologie, prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. EMC - Gynécologie* 2016 ;11(1) :1-12 [Article 605-A-15]
9. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*. sept 1999;189(1):12-9.
10. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. sept 2008;110(3):S4-7.
11. Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *Journal of Infection*. mars 2013;66(3):207-17.

12. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *The Lancet Oncology*. avr 2005;6(4):204.
13. on behalf of the POBASCAM Study Group, Bulkman NWJ, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MCG, van Kemenade FJ, et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *British Journal of Cancer*. mai 2007;96(9):1419-24.
14. Baldauf J-J, Averous G, Baulon E, Thoma V, Talha-Vautravers A, Sananes N, et al. Néoplasies intraépithéliales du col. *EMC - Gynécologie*. avr 2013;8(2):1-21.
15. Gonthier C, Heitz D. Cancer du col de l'utérus. *EMC – Traité de Médecine Akos* 2016;11(1):1-5 [Article 3-1250]
16. Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer. *Biochemical Society Transactions*. 1 déc 2007;35(6):1456-60.
17. Tranbaloc P. Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. juin 2008;36(6):650-5.
18. Prétet JL, Perrard J, Soret C, Averous G, Vuitton L, Carcopino X, et al. Infections à papillomavirus et lésions associées. *EMC – Maladies infectieuses* 2019 ;16(4) :1-15 [Article 8-054-A-10]
19. Reich O, Regauer S, Marth C, Schmidt D, Horn L-C, Dannecker C, et al. Precancerous Lesions of the Cervix, Vulva and Vagina According to the 2014 WHO Classification of Tumors of the Female Genital Tract. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2 nov 2015;75(10):1018-20.
20. Stoler M, Bergeron C, Colgan T, Ferenczy A, Herrington C, Kim K, Loening T, Schneider A, Sherman M, Wilbur D, Wright T. Squamous cell tumours and precursors. WHO Classification of tumours of the uterine cervix pp172-181, IARC 2014
21. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R. Conjunctive p16^{INK4a} Testing Significantly Increases Accuracy in Diagnosing High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *American Journal of Clinical Pathology*. mars 2010;133(3):395-406.
22. Woronoff A-S, Molinié F, Trétarre B. Mise en place du programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. *Bulletin du Cancer*. mars 2019;106(3):253-61.
23. Duport N, Haguenoer Ken, Ancelle-Park R, Bloch J. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Evaluation épidémiologique des quatre départements "pilotes". InVS, Juin 2007.

24. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Thésaurus, Collection recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016.
25. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. 2007;370:18.
26. Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *British Journal of Cancer*. août 2004;91(5):942-53.
27. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee S, Kuypers JM, et al. Development and Duration of Human Papillomavirus Lesions, after Initial Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. mars 2005;191(5):731-8.
28. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 27 févr 2018;k499.
29. Serati M, Uccella S, Laterza RM, Salvatore S, Beretta P, Riva C, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. janv 2008;87(12):1296-300.
30. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PPL, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD012847.
31. Ho GYF, Einstein MH, Romney SL, Kadish AS, Abadi M, Mikhail M, et al. Risk Factors for Persistent Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1 and 2: Managed by Watchful Waiting. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. oct 2011;15(4):268-75.
32. Nogawa T, Hiura M, Tanaka H, Saito T, Furuta R, Watanabe K, et al. Prospective evaluation of the Amplicor HPV test for predicting progression of cervical intraepithelial neoplasia 2: Prospective evaluation of HR-HPV test. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. août 2013;39(8):1347-53.
33. Motamedi M, Böhmer G, Neumann HH, von Wasielewski R. CIN III lesions and regression: retrospective analysis of 635 cases. *BMC Infectious Diseases*. déc 2015;15(1).
34. Trimble CL. Spontaneous Regression of High-Grade Cervical Dysplasia: Effects of Human Papillomavirus Type and HLA Phenotype. *Clinical Cancer Research*. 1 juill 2005;11(13):4717-23.
35. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for Frequent Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia–Grade 2. 2009;113(1):8.

36. Discacciati MG, de Souza CAS, d'Otavianno MG, Ângelo-Andrade LAL, Westin MCA, Rabelo-Santos SH, et al. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. avr 2011;155(2):204-8.
37. Guedes AC, Zeferino LC, Syrjänen KJ, Brenna SMF. Short-term Outcome of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2: Considerations for Management Strategies and Reproducibility of Diagnosis. *Anticancer Research*. 2010;5.
38. Okadome M, Saito T, Tanaka H, Nogawa T, Furuta R, Watanabe K, et al. Potential impact of combined high- and low-risk human papillomavirus infection on the progression of cervical intraepithelial neoplasia 2: High-/low-risk HPV infection and CIN2. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. févr 2014;40(2):561-9.
39. Van Delft KWM, Mertens HJMM. Treatment strategies in intermediate cervical neoplasia: Implications of radical surgery. *Oncology Letters*. mai 2011;2(3):575-8.
40. Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, et al. Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. *Cancer Letters*. mars 2003;192(2):171-9.
41. Wu Y-M, Wang T, He Y, Song F, Wang Y, Zhu L, et al. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. mai 2014;289(5):1071-7.
42. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M, Miyake T, et al. Postpartum Outcome of Cervical Intraepithelial Neoplasia in Pregnant Women Determined by Route of Delivery. *Reproductive Sciences*. nov 2009;16(11):1034-9.
43. Palle C, Bangsbøll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 306–310
44. Hong DK, Kim SA, Lim KT, Lee KH, Kim TJ, So KA. Clinical outcome of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: A 10-year experience. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. mai 2019;236:173-6.
45. Yost NP, Santoso JT, Mcintire DD, Iliya FA. Postpartum Regression Rates of Antepartum Cervical Intraepithelial Neoplasia II and III Lesions. *Obstetrics and Gynecology* 1999;93(3):4.
46. Mailath-Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, Reinthaller A, Polterauer S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum

histo-pathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy and Childbirth*. déc 2016;16(1).

47. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *International Journal of Cancer*. 1 sept 2006;119(5):1108-24.
48. The International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies: Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Cervix. *International Journal of Cancer*. 15 févr 2007;120(4):885-91.
49. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370: 1609–21
50. Gravitt PE, Kovacic MB, Herrero R, Schiffman M, Bratti C, Hildesheim A, et al. High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease. *International Journal of Cancer*. 15 déc 2007;121(12):2787-93.
51. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Hansson BG, et al. HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: A population-based prospective study. *British Journal of Cancer*. juill 2007;97(1):129-32.
52. Feng R-M, Hu S-Y, Zhao F-H, Zhang R, Zhang X, Wallach AI, et al. Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2017;28(5).
53. Xu H, Egger S, Velentzis LS, O'Connell DL, Banks E, Darlington-Brown J, et al. Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case-control study in New South Wales, Australia. *Cancer Epidemiology*. août 2018;55:162-9.
54. Skorstengaard M, Lynge E, Suhr J, Napolitano G. Conservative management of women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in Denmark: a cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. mai 2020;127(6):729-36.

55. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: A prospective cohort study. *International Journal of Cancer*. 15 juin 2011;128(12):2898-910.
56. Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps MG, Boardman LA. Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 in Adolescent and Young Women. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. oct 2007;20(5):269-74.
57. Monteiro DLM, Trajano AJB, Russomano FB, Silva KS. Prognosis of Intraepithelial Cervical Lesion during Adolescence in Up to Two Years of Follow-Up. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. août 2010;23(4):230-6.
58. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. août 2007;197(2):141.e1-141.e6.
59. Moscicki A-B, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, et al. Rate of and Risks for Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 in Adolescents and Young Women: *Obstetrics & Gynecology*. déc 2010;116(6):1373-80.
60. Miyamoto S, Hasegawa J, Morioka M, Hirota Y, Kushima M, Sekizawa A. The association between p16 and Ki-67 immunohistostaining and the progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. juill 2016;134(1):45-8.
61. Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M, for the ALTS Group. The Relationship of Community Biopsy-Diagnosed Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 to the Quality Control Pathology-Reviewed Diagnoses: An ALTS Report. *American Journal of Clinical Pathology*. mai 2007;127(5):805-15.
62. Mitchell M. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. avr 1998;91(4):626-31.
63. Mergui J-L, Carcopino X, Marchetta J, Gondry J, Boubli L. Repenser la prise en charge des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus: proposition d'une méthode d'évaluation du risque et d'aide à la décision thérapeutique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. nov 2010;39(7):520-8
64. Carcopino X, Muszynski C, Mergui J-L, Gondry J, Boubli L. La CIN 2 mérite-t-elle la même prise en charge que la CIN 3? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. févr 2011;39(2):94-9.
65. Discacciati MG, da Silva IDCG, Villa LL, Reis L, Hayashi P, Costa MC, et al. Prognostic Value of DNA and mRNA E6/E7 of Human Papillomavirus in the

Evolution of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2. Biomarker Insights. janv 2014;9:BMI.S14296.

- 66.Saito J, Fukuda T, Hoshiai H, Noda K. High-Risk Types of Human Papillomavirus Associated with the Progression of Cervical Dysplasia to Carcinoma. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. août 1999;25(4):281-6.
- 67.Omori M, Hashi A, Nakazawa K, Yuminamochi T, Yamane T, Hirata S, et al. Estimation of Prognoses for Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 by p16^{INK4a} Immunoexpression and High-Risk HPV In Situ Hybridization Signal Types. American Journal of Clinical Pathology. août 2007;128(2):208-17.
- 68.Nayar R, Wilbur DC, éditeurs. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Cham: Springer International Publishing; 2015

AUTEUR : Nom : DEVEMY

Prénom : Constance

Date de soutenance : 4 Juin 2020

Titre de la thèse : Régression spontanée des lésions de CIN2 au Centre Hospitalier Universitaire de Lille : existe-t-il des facteurs prédictifs ?

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Gynécologie

DES + spécialité : Gynécologie Médicale

Mots-clés : régression, surveillance, CIN2, facteurs prédictifs, âge

Résumé : CONTEXTE – L'incidence des lésions dysplasiques augmente en France, et ce chez des patientes souvent nullipares. Le traitement d'exérèse fait référence dans la prise en charge des lésions intraépithéliales de haut grade (CIN2 et CIN3). Une abstention thérapeutique et une surveillance tous les 6 mois peuvent être envisagée chez des patientes de moins de 30 ans sans critère de gravité colposcopiques. Dans la littérature, l'évolutivité des lésions de CIN2 et de CIN3 semble différente, pouvant remettre en question cette prise en charge. Le but de notre étude a été d'établir un taux de régression spontanée des lésions de CIN2 suivies dans notre centre, et d'établir d'éventuels facteurs prédictifs de régression.

METHODE – Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique chez 70 patientes pour lesquelles le principe d'une surveillance avait été retenu après un diagnostic histologique de lésion de CIN2. Le taux de régression et le délai moyen de régression ont été évalués grâce à une courbe de survie selon la méthode de Kaplan-Meier.

RESULTATS – Notre taux de régression est élevé (62,9%), avec un délai moyen de régression de 7,7 mois (+/- 4,3 mois). Le taux de régression n'est pas significativement différent chez les femmes enceintes ($p=0,4$). L'âge moyen des patientes est de 31 ans. Un âge élevé est significativement associé à une survenue plus importante de régression (HR= 1,038 [1,005 – 1,073], $p=0,026$). Mais la régression n'est pas significativement différente entre les patientes de plus et de moins de 30 ans ($p=0,12$). Un frottis initial de haut grade (HSIL ou ASC-H) est associé à une diminution de la survenue d'une régression (HR= 0,37 [0,15 – 0,96], $p=0,04$). En analyse multivariée, seul un âge élevé reste significativement associé à une régression plus importante (1,041 [1,007 – 1,076], $p=0,018$).

CONCLUSION – L'âge apparaît, dans notre étude, comme un facteur prédictif de régression des lésions de CIN2, sans que nous ayons pu mettre en évidence une valeur seuil. Mais l'élargissement de l'option de surveillance des lésions de CIN2 sans gravité devrait être envisagé chez les patientes de plus de 30 ans, ce qui permettrait sans doute d'éviter le risque ultérieur de morbidité obstétricale. Le grade du frottis initial pourrait aussi être un facteur supplémentaire d'aide à la décision de surveillance.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :

Madame le Professeur Marie-Christine COPIN

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Directeur de thèse : Madame le Docteur Hortense BAFFET