

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Proposition de surveillance active des lésions de CIN2 au CHU de
Lille : une étude de cohorte**

Présentée et soutenue publiquement le 28 Novembre 2024 à 16h
Au Pôle Formation

Par Maxence DESFONTAINES

JURY

Présidente :

Madame la Professeure Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseur.e.s :

Monsieur le Docteur Yohan KERBAGE

Madame la Docteure Agnès WACRENIER

Madame la Docteure Hortense BAFFET

Directrice de thèse :

Madame la Docteure Constance DEVEMY

AVERTISSEMENT

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

RÉSUMÉ

Titre : « Proposition de surveillance active des lésions de CIN2 au CHU de Lille : une étude de cohorte »

Contexte : Le cancer du col de l'utérus est attribuable à des facteurs de risque modifiables, il est donc évitable grâce à la prévention. En 2014, les termes CIN 2 et CIN 3 ont été remplacés par celui de LIEHG, malgré leur potentiel évolutif différent. Leur prise en charge recommandée est la conisation mais celle-ci comporte des risques, notamment sur le plan obstétrical. Cela impose une proposition d'alternative telle que la surveillance active lorsque cela est possible, pour les personnes en âge de procréer. L'objectif de ce travail est d'étudier la probabilité d'évolution favorable spontanée des LIEHG de type CIN 2 au CHU de Lille, ainsi que ses facteurs prédictifs.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique utilisant des données du service de gynécologie médicale, d'orthogénie et de sexologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille de janvier 2014 à juin 2024.

Résultats : Sur les 277 dossiers de diagnostic de CIN2 étudiés au CHU de Lille, 96 ont été surveillés activement. Parmi eux, 55,2% ont eu une évolution favorable (IC 95% [45,3% ; 65,1%]). Les sujets non-fumeurs avaient une probabilité 3,33 fois plus élevée que les fumeurs d'avoir cette évolution (IC 95 % [1,37 ; 8,08]). Chaque mois, cette probabilité diminuait de 14% (OR 0,86 ; IC 95% [0,79 ; 0,93]). Dans cette population, l'âge avancé n'est pas un facteur prédictif d'évolution défavorable.

Conclusion : Une surveillance active suite à un diagnostic de CIN2 semble pouvoir être proposée de façon sécuritaire chez un sujet relativement jeune, n'ayant pas accompli son projet parental, avec un tableau colposcopique léger, si possible vacciné contre l'HPV et non-fumeur. L'âge paraît être moins un facteur à prendre en compte que le projet obstétrical.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AGC : Atypical Glandular Cells

AIS : Adénocarcinome In Situ

ASC-H : Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL

ASC-US : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

BG : Bas Grade

CAE : Condylomes Acuminés Externes

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia

HG : Haut Grade

HPV : Human papillomavirus

HSIL : High-grade Squamous Intraepithelial Lesion

INCa : Institut National contre le Cancer

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

LIEBG : lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade

LIEHG : lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade

LSIL : Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion

OR : Odds Ratio

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

VAIN : Vaginal Intraepithelial Neoplasia

ZT : Zone de Transformation

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	8
MATÉRIEL ET MÉTHODES	11
1. Conception de l'étude	11
2. Population d'étude	11
3. Variables	11
a. Caractéristiques de la population	12
b. Colposcopie	12
c. Résultats et suite de prise en charge	13
d. Professionnels de santé	14
4. Recueil des données	14
5. Analyses statistiques	14
6. Éthique	16
RÉSULTATS	17
1. Population de l'étude	17
a. Caractéristiques cliniques	18
b. Caractéristiques colposcopiques	19
c. Proposition de surveillance versus conisation	21
d. Proposition surveillance versus vaporisation laser	22
2. Objectif principal : taux d'évolution favorable à 24 mois	24
3. Objectifs secondaires	24
a. Facteurs prédictifs d'évolution favorable à 24 mois	24
b. Délai d'évolution lors de la surveillance active	25
c. Répartition des prises en charge selon les cliniciens	26
DISCUSSION	27
1. Rappel des résultats principaux	27
2. Comparaison à la littérature existante	28
3. Hypothèses	30
4. Perspectives	32
5. Forces et faiblesses	33
CONCLUSION	35
BIBLIOGRAPHIE	36

INTRODUCTION

En 2023, 3159 nouveaux cas de cancer du col utérin ont été recensés en France métropolitaine, ce qui place ce cancer à la 11^e place en termes d'incidence chez la femme, tandis que 1100 personnes en sont décédées [1]. C'est un cancer particulier étant l'un des seuls entièrement attribuables à des facteurs de risque modifiables [2]. Il est donc considéré comme évitable grâce à la prévention. Une stratégie à l'échelle planétaire a été mise en place par l'organisation mondiale de la santé [3]. Elle insiste, d'une part, sur la prévention primaire avec la vaccination contre l'HPV chez les adolescents et, d'autre part, sur la prévention secondaire avec le dépistage et la prise en charge des lésions précancéreuses. En France, un programme national de dépistage organisé du col de l'utérus a été mis en place en 2018 avec une évolution des recommandations en 2020 (ajout du test HPV en dépistage primaire de 30 à 65 ans). Son taux de couverture 2020-2022 est de 59,5%, en augmentation constante depuis 2017 mais toujours inférieur au seuil européen acceptable (70 %) [4].

L'évitabilité de cette maladie est rendue possible par un délai conséquent (estimé entre 5 et 15 ans) entre une infection par un HPV oncogène et la potentielle cancérisation des lésions induites [5]. Ce sursis laisse la place à une intervention médicale ciblée sur les lésions les plus à risque de dégénérescence. Selon la classification OMS de 2003 concernant les lésions pré-cancéreuses du col, une lésion CIN2 est caractérisée par des atypies épithéliales composées des cellules basaloïdes, d'une activité mitotique étendue de la moitié aux deux tiers supérieurs de l'épithélium, avec cependant une conservation de la koïlocytose en surface [6], c'est une dysplasie modérée. En 2014, une nouvelle terminologie OMS de ces lésions a été adoptée. Elle remplace les termes de condylome et néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN) 1, 2 ou

3, par ceux de lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LIEBG) ou de haut grade (LIEHG), sans modification de la dénomination de l'adénocarcinome in situ (AIS) [6]. Cette nouvelle classification sépare les infections productives avec expression des gènes viraux tardifs L1 et L2 (LIEBG, anciennement condylome et CIN 1) des infections transformantes avec expression des gènes viraux précoces E6 et E7 (LIEHG, anciennement CIN 2 et CIN 3). La prise en charge recommandée concernant les LIEHG est l'électro-résection à l'anse diathermique sous colposcopie [7].

Toutefois, la chirurgie n'est pas sans risque, notamment au niveau obstétrical. En effet, pour les grossesses à venir, on constate un risque doublé de prématurité, de petit poids de naissance et de rupture prématurée des membranes [8]. L'INCa, dans le cadre du Plan Cancer 2014-2019 [9], établit donc des recommandations actualisées pour éviter les conisations en excès et minimiser le surtraitement [7]. Ces recommandations de 2016 proposent pour les LIEHG une alternative par destruction ou abstention-surveillance en cas de consentement, et d'acceptation du principe de surveillance régulière par cytologie et colposcopie (éventuellement associée à une biopsie cervicale) tous les 6 mois pendant 2 ans maximum, sous réserve que certaines conditions soient remplies (âge inférieur à 30 ans, absence de signe d'invasion, jonction visualisée, extension limitée).

Cependant, l'âge moyen à la maternité ne cesse d'augmenter en France : il est de 31 ans selon les dernières estimations de 2023 [10]. De plus, le potentiel évolutif des CIN2 et CIN3 est différent [11], alors qu'ils sont regroupés en LIEHG dans la nouvelle classification. Les CIN2 régressent majoritairement, tandis qu'il est observé une persistance ou progression pour les CIN3 dans la plupart des cas. La prise en charge des LIEHG de type CIN2 pourrait donc davantage être adaptée au projet obstétrical

chez les personnes en âge de procréer avec élargissement des critères permettant la proposition d'une surveillance active en alternative à la conisation.

Dans ce contexte, au Centre Hospitalier Universitaire de Lille dans le service de gynécologie médicale, les praticiens colposcopistes proposent des prises en charge alternatives à la chirurgie ablative pour ces lésions de grade intermédiaire lorsque les éléments du dossier semblent le permettre. Afin de préciser le profil des sujets permettant cette alternative, nous comparerons les sujets ayant reçu une proposition de surveillance active à ceux ayant reçu une proposition de conisation. Le but de cette étude est d'observer la probabilité d'évolution favorable spontanée des LIEHG de type CIN 2 surveillées activement dans ce service entre janvier 2014 et juin 2024. Nous étudierons également les facteurs prédictifs de cette évolution.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique utilisant des données du service de gynécologie médicale, d'orthogénie et de sexologie de l'Hôpital Jeanne de Flandre (Centre Hospitalier Universitaire de Lille) de janvier 2014 à juin 2024.

2. Population d'étude

L'échantillon de population a été sélectionné à partir des registres anatomopathologiques du centre de biologie et pathologie du CHU de Lille.

Ont été inclus dans notre étude les sujets dont les résultats de biopsie du col de l'utérus contiennent une cotation de CIN 2 du 01/01/2014 au 01/06/2022. Ont été exclus de notre étude :

- les doublons (cotations de CIN2 de sujets déjà inclus dans l'étude),
- les sujets avec cotation erronée (CIN1, VAIN2),
- les sujets avec cotation de CIN2, si ce diagnostic ne représente pas l'histologie la plus grave des prélèvements réalisés lors de la même colposcopie (association à du CIN3 ou LIEHG sans classification CIN)
- les sujets avec antécédent de conisation pour LIEHG,
- les sujets avec diagnostic de CIN 2 lors de grossesse en cours,
- les sujets sans dossier retrouvé (aucune information concernant la consultation avec le colposcopiste)

3. Variables

La date de l'inclusion correspond à la date de la consultation au CHU de Lille avec réalisation de la biopsie du col de l'utérus et diagnostic anatomopathologique de CIN

2, elle est exprimée en mois/année. La consultation initiale comprend un interrogatoire, un examen colposcopique avec biopsie ainsi qu'une proposition de prise en charge.

a. Caractéristiques de la population

Les données concernant ces caractéristiques sont issues cette même consultation : l'âge, la parité (nullipare ou primipare/multipare), la réalisation d'une vaccination contre l'HPV, les antécédents en lien avec l'HPV (aucun, antécédent de LIEBG, de LIEHG, de CAE, de VAIN ou prélèvement anormal lors du dernier dépistage du cancer du col de l'utérus pendant une grossesse), la présence d'une immunodépression, la présence d'un tabagisme actif, la potentielle contraception en cours (non hormonale [aucune, préservatifs, ligature tubaire, dispositif intra-utérin], oestroprogestative [pilule, anneau vaginal et patch oestroprogestatifs], ou progestative [système intra-utérin, implant et pilule micro et macro-progestative]).

b. Colposcopie

Les données colposcopiques sont également issues du compte rendu de la consultation : type HPV si connu ou si test HPV réalisé lors de la consultation (HPV 16, HPV 18 ou HPV-HR du panel [31, 33, 35, 52, 58, 39, 45, 59, 51, 56, 66, 68, 73]), cytologie cervico-utérine si connue ou si réalisée lors de la consultation (bas grade [ASC-US ou LSIL] ou haut grade [ASC-H, HSIL ou AGC] ou normale), zone de transformation (visualisée [ZT1 ou ZT2] ou non visualisée [ZT3]), lésion selon la classification de la SFCPCV [12] (aucune, TAG1, TAG2 ou TAG3), nombre de quadrants atteint, colposcopiste (clinicien référent du service ou non).

Sont priorisées les données obtenues par le biais de la consultation d'inclusion en cas d'addition de données connues antérieurement par le sujet et de nouvelles données lors de la consultation (exemple : réalisation d'une nouvelle cytologie cervico-utérine).

c. Résultats et suite de prise en charge

Les résultats histologiques issus de cette consultation contiennent forcément du CIN2 (critère d'inclusion) mais il a été précisé l'aspect focal ou non de ce diagnostic. La prise en charge proposée était à la discrétion du clinicien : surveillance active, conisation ou destruction laser. L'efficacité de la prise en charge a ensuite été évaluée.

Pour les lésions avec décision de traitement par conisation ou vaporisation laser, celui-ci n'a finalement parfois pas été réalisé, dans les autres cas une consultation de contrôle était programmée. Si la consultation était réalisée, le traitement est jugé efficace si les examens attestaient d'une régression ou d'une guérison de la lésion (test HPV négatif, cytologie cervico-utérine normale ou biopsie de col LIEBG), sinon un geste complémentaire était jugé nécessaire (laser ou conisation).

Pour les lésions avec décision de surveillance active, une consultation avec colposcopie était programmée tous les 6 mois pendant 2 ans. L'efficacité est jugée à la fin de la surveillance si achevée. L'évolution est favorable si une guérison était constatée (test HPV négatif, cytologie cervico-utérine normale ou biopsie de col normale) ou une régression (cytologie cervico-utérine de bas grade, biopsie de col LIEBG). L'évolution est neutre si une persistance était actée (biopsie de col CIN 2). L'évolution est défavorable si une progression était observée (biopsie de col CIN 3). Le délai entre la première consultation et la première biopsie de col témoignant de l'évolution favorable ou défavorable est exprimé en mois.

Si une conisation a été réalisée au cours de la prise en charge, le résultat anatomopathologique peut être une absence de dysplasie, une dysplasie de bas grade (BG ou CIN 1), de haut grade (CIN2 ou CIN3 ou HG sans classification CIN), un adénocarcinome in situ (AIS) ou un carcinome épidermoïde (CE).

d. Professionnels de santé

Les cliniciens ayant été à l'initiative du choix de prise en charge et les anatomopathologistes à l'initiative du primo diagnostic de lésion CIN2 du col de l'utérus ont été recensés. Au-delà de 5 gestions de dossier pour les colposcopistes et 10 analyses de biopsies de col pour les anatomopathologistes, ils étaient considérés comme étant comme des médecins référents du service.

Ces chiffres sont désignés de manière arbitraire dans le but de pouvoir isoler plusieurs figures centrales des services en question, traitant une majorité des dossiers, sans pour autant lister tous les professionnels de santé en poste.

4. Recueil des données

Les données concernant les différentes variables ont été recueillies à partir du logiciel SILLAGE pour la totalité de la population d'étude. Le recueil a été complété à l'aide des dossiers manuscrits pour les patientes ayant reçu une proposition de surveillance.

5. Analyses statistiques

Les analyses descriptives présentent les moyennes (écart-type) pour les variables quantitatives, ainsi que les effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives. Les données manquantes sont rapportées dans la description, aucune n'a été imputée.

Ensuite, chez les sujets ayant bénéficié d'une surveillance active et n'ayant pas été perdus de vue, les taux d'évolution à 2 ans (effectif et pourcentage) ont été calculés

ainsi que leur intervalle de confiance à 95 % en utilisant une formule d'approximation de la loi binomiale par la loi normale.

Les sujets surveillés ont aussi été comparés avec ceux traités par conisation sur l'ensemble des caractéristiques cliniques disponibles dans les deux groupes. Ont été exprimés les effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives, et les moyennes, écart-types, minimum et maximum pour les variables quantitatives. Les comparaisons ont été faites au moyen de tests d'association statistique. Pour les variables quantitatives les tests utilisés étaient des tests de Student pour comparaison de deux moyennes dans le cadre de grands échantillons ($n > 30$) et pour les variables qualitatives, ont été utilisés des tests du χ^2 d'indépendance lorsque tous les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5, et des tests exacts de Fisher sinon. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 et tous les tests sont bilatéraux.

Ensuite, des modèles de régression logistique univariés ont été réalisés chez les sujets surveillés afin d'identifier les facteurs associés à une évolution favorable. Pour chaque variable, un Odd Ratio (OR) a ainsi été calculé avec son intervalle de confiance à 95%, permettant de juger de la significativité du coefficient de régression. Un modèle de régression multivariée était prévu si plusieurs associations étaient significatives.

Toujours chez les sujets surveillés, le délai d'évolution a été étudié pour ceux ayant eu une évolution favorable (guérison ou régression) ou ayant eu une évolution défavorable (progression). Les données ainsi obtenues ont permis de tracer des histogrammes et des diagrammes en boîtes. Le délai moyen entre ces deux groupes a pu être comparé à l'aide d'un test non paramétrique de Mann-Whitney (car le délai n'était pas distribué normalement dans les deux groupes et les groupes étaient inférieurs à 30).

L'association entre le colposcopiste et l'orientation des sujets a également été étudiée. Un test exact de Fisher a été réalisé pour évaluer la significativité des différences observées.

Ces analyses ont été réalisées avec les logiciels R (version 4.0.2 et version 4.3.2) et Rstudio (version 2024.04.2+764) (Référence : R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL <https://www.Rproject.org/>).

6. Éthique

L'étude a été approuvée par le Délégué à la protection des données (DPO) et le Responsable de la sécurité des systèmes d'information (RSSI).

RÉSULTATS

1. Population de l'étude

Au total, 511 cotations de CIN 2 sur biopsie de col utérin étaient répertoriées dans 459 dossiers. Après analyses de ceux-ci, 318 d'entre eux correspondaient effectivement à une lésion de type CIN 2. Parmi ces dossiers, 27 sujets présentaient un antécédent de conisation pour HG histologique, 11 biopsies avaient été réalisées lors d'une grossesse et 3 résultats anatomopathologiques n'étaient pas en lien avec une consultation de colposcopie. 277 dossiers ont donc été finalement étudiés.

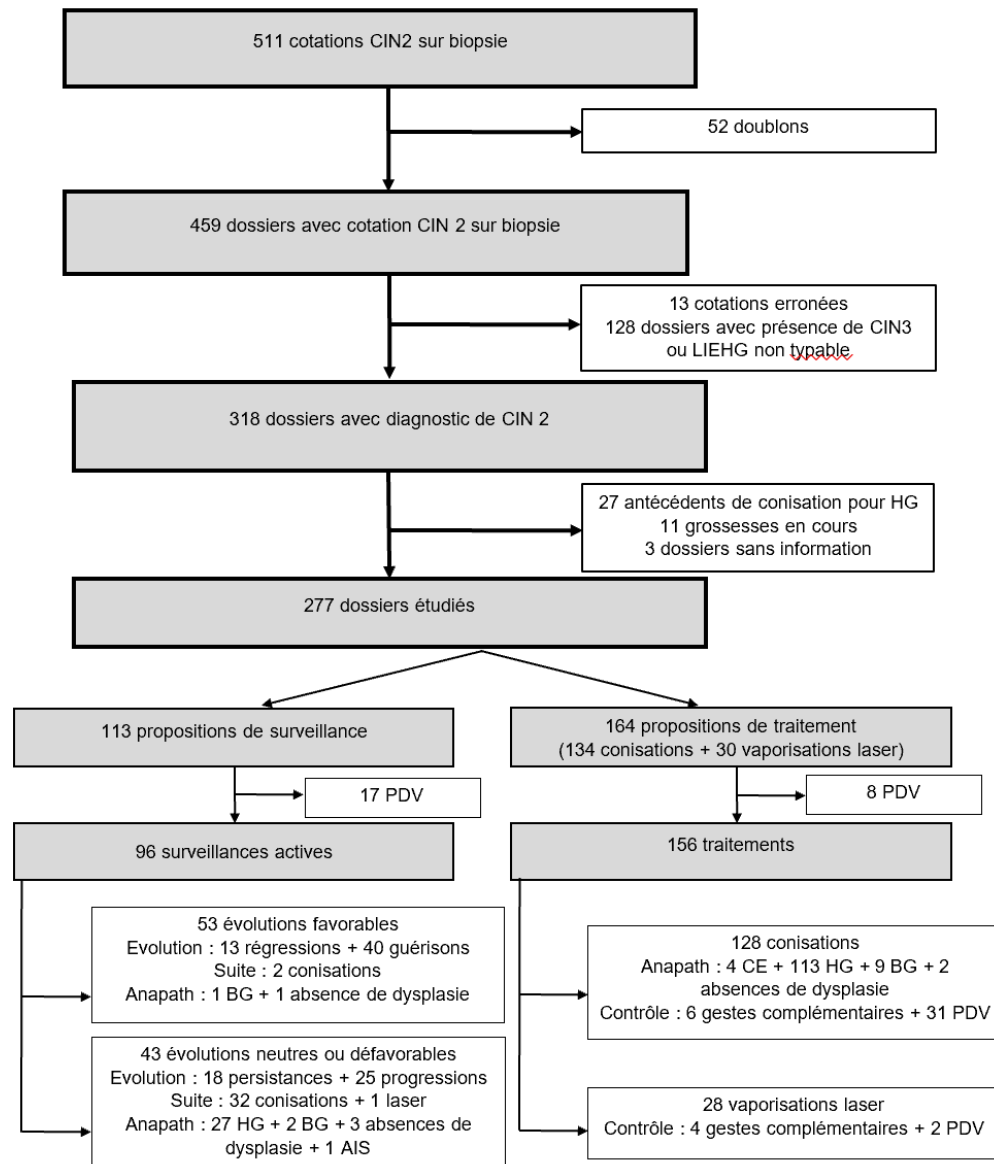


Figure 1 : Diagramme de flux

113 sujets se sont vu proposer une surveillance active tandis que les propositions de traitement ont concerné 164 sujets. Parmi les propositions de surveillance, 96 ont effectivement été réalisées, avec 53 évolutions favorables (2 conisations dans un contexte de lésion de BG persistante) et 43 évolutions neutres ou défavorables (32 conisations sans aucun diagnostic de carcinome épidermoïde et 1 vaporisation laser). Parmi les propositions de traitement, 156 ont été effectivement réalisés avec 128 conisations (4 diagnostics de carcinome épidermoïde, 6 gestes complémentaires nécessaires et 31 PDV après l'intervention) et 28 vaporisations laser (4 gestes complémentaires nécessaires et 2 PDV après l'intervention).

a. Caractéristiques cliniques

Le tableau 1 présente les caractéristiques cliniques de la population. La moyenne d'âge est de 33,1 ans sur les 277 sujets inclus dans notre étude. 43,8 % des sujets sont nullipares. Plus de la moitié n'a aucun antécédent concernant une lésion HPV induite (56,3%). Les antécédents de bas grade sont les antécédents les plus fréquents (32,5%). Moins d'un sujet sur dix présentait une immunosuppression (9,8%), et 90 avaient un tabagisme actif rapporté (56,6%). Les sujets avaient le plus fréquemment une contraception non hormonale ou une absence de contraception (39,9%), ensuite étaient représentées les contraceptions progestative (31,6 %) et oestroprogestatives (31,6%), 3 femmes étaient ménopausées (1,6%).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des sujets avec diagnostic de CIN2 au CHU de Lille

Caractéristiques	Population générale N = 277
Âge¹	33,1 (7,2)
Parité²	
Nullipare	96 (43,8)
Primipare ou multipare	123 (56,2)
<i>Données manquantes</i>	58
Année de prise en charge²	
2014	29 (10,5)
2015	43 (15,5)
2016	46 (16,6)
2017	25 (9,0)
2018	28 (10,1)
2019	30 (10,8)
2020	32 (11,6)
2021	32 (11,6)
2022	12 (4,3)
Antécédent en lien avec HPV ²	
BG	90 (32,5)
HG	11 (4,0)
CAE	12 (4,3)
Pendant la grossesse	17 (6,1)
VAIN	2 (0,7)
Aucun	156 (56,3)
Immunosuppression²	27 (9,8)
<i>Données manquantes</i>	1
Tabagisme actif²	90 (56,6)
<i>Données manquantes</i>	118
Contraception²	
Oestro-progestative	52 (26,9)
Progestative	61 (31,6)
Aucune ou non hormonale	77 (39,9)
Ménopause	3 (1,6)
<i>Données manquantes</i>	84

¹ Moyenne (Écart-type) ; ² n (%)

b. Caractéristiques colposcopiques

Le tableau 2 présente les caractéristiques de la population dans le cadre de la première consultation de colposcopie. Parmi les 97 sujets ayant une information concernant le type d'HPV initialement identifié, 54 présentaient un HPV 16 (19,5%), 53 un HPV-HR du panel (19,1%) tandis que seuls 7 présentaient un HPV 18 (2,5%). Les cytologies étaient parfaitement réparties entre bas grade (49,8%) et haut grade (49,8%), une seule étant normale. Sur les données disponibles, 179 jonctions étaient visualisées (78,9%). La quasi-totalité des lésions répertoriées était de type TAG 1 (46,0%) ou TAG 2 (50,2%). Près de 15,2% des histologies de CIN2 étaient focales. La

prise en charge proposée était la conisation dans 48,4% des cas, la surveillance active dans 40,8 % des cas, la destruction laser dans 10,8% des cas. La gestion de 86,3 % des dossiers revient à 3 colposcopistes tandis que 2 anatomopathologistes ont analysé 75,4% des biopsies de col initiales.

Tableau 2 : Caractéristiques colposcopiques des sujets avec diagnostic de CIN2 au CHU de Lille

Caractéristiques	Population générale N = 277
HPV initial²	
HPV 16	54 (19,5)
HPV 18	7 (2,5)
HPV-HR du panel	53 (19,1)
Données manquantes	180
Cytologie²	
BG	133 (49,8)
HG	133 (49,8)
Normale	1 (0,4)
Données manquantes	10
Jonction²	
Visualisée	179 (78,9)
Non visualisée	48 (21,1)
Données manquantes	50
Lésion²	
Aucune	5 (1,9)
TAG 1	121 (46,0)
TAG 2	132 (50,2)
TAG 3	5 (1,9)
Données manquantes	14
Quadrants²	
0	1 (0,4)
1	99 (41,9)
2	98 (41,5)
3	13 (5,5)
4	25 (10,6)
Données manquantes	41
Histologie²	
CIN2	234 (84,8)
CIN2 focal	42 (15,2)
Données manquantes	1
Choix de prise en charge²	
Conisation	134 (48,4)
Vaporisation laser	30 (10,8)
Surveillance active	113 (40,8)
Colposcopiste²	
Dr 1	89 (32,1)
Dr 2	91 (32,9)
Dr 3	6 (2,2)
Dr 4	59 (21,3)
Dr 5	11 (4,0)
Dr Autre	21 (7,6)
Anatomopathologiste²	
Dr 1	20 (7,2)
Dr 2	110 (39,7)
Dr 3	99 (35,7)
Dr 4	12 (4,3)
Dr Autre	36 (13,0)

¹ Moyenne (Écart-type) ; ² n (%)

c. Proposition de surveillance versus conisation

Le tableau 3 permet de comparer les caractéristiques des sujets auxquels a été proposée une surveillance active à ceux auxquels a été proposée une conisation. Concernant les caractéristiques cliniques de la population, nous avons constaté que les sujets ayant reçu une proposition de surveillance active étaient significativement plus jeunes que les sujets avec proposition de conisation, avec respectivement une moyenne de 30,2 ans ($\pm 5,5$ ans avec une majorité ≤ 30 ans) et de 36,0 ans ($\pm 7,8$ ans avec une majorité > 30 ans, $p < 0,0001$). Il y a également une différence significative concernant la parité puisque 55,0% des sujets avec proposition de surveillance étaient nullipares contre 28,6% de ceux avec proposition de conisation ($p = 0,0002$). Ils étaient aussi significativement davantage vaccinés contre l'HPV ($p = 0,0004$) et fumaient significativement moins ($p = 0,0103$). Aucune différence significative de l'occurrence d'antécédents concernant une lésion HPV induite, d'immunodépression, et de contraception n'a été retrouvée.

Concernant la consultation de colposcopie, un taux significativement plus élevé de sujets avec proposition de surveillance avaient un HPV-HR du panel ($p = 0,0224$), une cytologie initiale de bas grade ($p < 0,0001$), une zone de transformation visualisée ($p = 0,0002$), une transformation atypique de grade plus faible ($p < 0,0001$) ainsi qu'une histologie de CIN 2 focal ($p = 0,0298$) tandis qu'aucune différence significative n'a été retrouvée concernant le nombre de quadrants atteints.

Tableau 3 : Caractéristiques des sujets avec diagnostic de CIN2 ayant eu une proposition de surveillance active versus une proposition de conisation au CHU de Lille

Caractéristiques	Surveillance (n = 113)	Conisation (n = 134)	p-valeur
Age (en années) ¹	30,2 (5,5) [20-60]	36,0 (7,8) [23-58]	< 0,0001
≤ 30 ans	68 (60,2)	40 (29,9)	
> 30 ans	45 (39,8)	94 (70,1)	< 0,0001
Nullipare ²	60 (55,0)	26 (28,6)	0,0002
Données manquantes	4	43	
Vaccination HPV ²	15 (13,4)	2 (1,6)	0,0004
Données manquantes	1	7	
Antécédents en lien avec HPV ²			
Aucun	68 (60,2)	75 (56,0)	0,5047
BG	31 (27,4)	44 (32,8)	0,3577
Pendant la grossesse	8 (7,1)	8 (6,0)	0,7241
HG	4 (3,5)	7 (5,2)	0,5227
CAE	5 (4,4)	6 (4,5)	0,9840
VAIN	1 (0,9)	1 (0,7)	> 0,9999
Immunosuppression ²	13 (11,5)	11 (8,2)	0,3837
Tabagisme actif ²	52 (50,0)	34 (25,3)	0,0103
Données manquantes	9	87	
Contraception ²			
Ménopause	1 (0,9)	2 (3,1)	
Aucune ou non hormonale	46 (42,2)	26 (40,0)	
Oestro-progestative	34 (31,2)	11 (16,9)	
Progestative	28 (25,7)	26 (40,0)	0,0538
Données manquantes	4	69	
Colposcopie			
HPV initial ²			
HPV 16	24 (49,0)	23 (62,2)	0,2241
HPV 18	3 (6,1)	3 (8,1)	> 0,9999
HPV-HR du panel	32 (65,3)	15 (40,5)	0,0224
Données manquantes	64	97	
Cytologie ²			
Bas grade	74 (66,1)	40 (32,0)	
Haut grade	38 (33,9)	85 (68,0)	< 0,0001
Données manquantes	1	9	
Jonction ²			
Visualisée	97 (87,4)	61 (65,6)	
Non visualisée	14 (12,6)	32 (34,4)	0,0002
Données manquantes	2	41	
Lésion ²			
TAG 1	69 (61,1)	37 (30,1)	
TAG 2	43 (38,1)	78 (63,4)	
TAG 3	0 (0,0)	5 (4,1)	
Aucune	1 (0,9)	3 (2,4)	< 0,0001
Données manquantes	0	11	
Quadrants atteints ²			
0	1 (0,9)	3 (2,9)	
1	40 (36,4)	43 (41,7)	
2	52 (47,3)	37 (35,9)	
3	9 (8,2)	4 (3,9)	
4	8 (7,3)	16 (15,5)	0,0873
Données manquantes	3	31	
Histologie de la biopsie ²			
CIN2	90 (79,6)	120 (89,6)	
CIN2 focal	23 (20,4)	14 (10,4)	0,0298

¹ Moyenne (Écart-type) [Min-Max] ; ² n (%)

d. Proposition surveillance versus vaporisation laser

Le tableau 4 permet de comparer les caractéristiques des sujets auxquels a été proposée une surveillance active à ceux auxquels a été proposée une vaporisation laser. Concernant les caractéristiques cliniques, nous avons constaté une proportion plus élevée de personnes âgées de plus de 30 ans dans le groupe vaporisation laser (60,0% vs 39,8%, p = 0,0478), mais sans différence sur la moyenne d'âge. Il y a

également plus d'antécédent de LIEBG dans cette population (50,0% vs 27,4 %, $p = 0,0187$). Les autres caractéristiques cliniques ainsi que les caractéristiques colposcopiques sont comparables entre les deux groupes. A noter, parmi les propositions de vaporisation laser, une plus grande proportion de transformation atypique présente sur un seul quadrant ou absente, à la limite de la significativité ($p = 0,0526$). Dans tous les cas, les transformations atypiques ne siègent que sur 2 quadrants maximums dans ce groupe.

Tableau 4 : Caractéristiques des sujets avec diagnostic de CIN2 ayant eu une proposition de surveillance active versus une proposition de laser au CHU de Lille

Caractéristiques	Surveillance (n = 113)	Vaporisation laser (n = 30)	p-valeur
Age (en années) ¹	30,2 (5,5) [20-60]	31,1 (4,0) [25-37]	0,3750
≤ 30 ans	68 (60,2)	12 (40,0)	0,0478
> 30 ans	45 (39,8)	18 (60,0)	
Nullipare ²	60 (55,0)	10 (52,6)	0,8453
Données manquantes	4	11	
Vaccination HPV ²	15 (13,4)	1 (3,6)	0,1944
Données manquantes	1	2	
Antécédents en lien avec HPV ²			
Aucun	68 (60,2)	13 (43,3)	0,0980
BG	31 (27,4)	15 (50,0)	0,0187
Pendant la grossesse	8 (7,1)	1 (3,3)	0,6848
HG	4 (3,5)	0 (0,0)	0,5794
CAE	5 (4,4)	1 (3,3)	> 0,9999
VAIN	1 (0,9)	0 (0,0)	> 0,9999
Immunosuppression ²	13 (11,5)	3 (10,3)	> 0,9999
Données manquantes	0	1	
Tabagisme actif ²	52 (50,0)	4 (50,0)	> 0,9999
Données manquantes	9	22	
Contraception ²			0,4551
Ménopause	1 (0,9)	0 (0,0)	
Aucune ou non hormonale	46 (42,2)	5 (26,3)	
Oestro-progestative	34 (31,2)	7 (36,8)	
Progestative	28 (25,7)	7 (36,8)	
Données manquantes	4	11	
Colposcopie			
HPV initial ²			
HPV 16	24 (49,0)	7 (63,6)	0,3794
HPV 18	3 (6,1)	1 (9,1)	0,5655
HPV-HR du panel	32 (65,3)	6 (54,5)	0,5109
Données manquantes	64	19	
Cytologie ²			0,3127
Bas grade	74 (66,1)	19 (63,3)	
Haut grade	38 (33,9)	10 (33,3)	
Normale	0 (0,0)	1 (3,3)	
Données manquantes	1	0	
Jonction ²			> 0,9999
Visualisée	97 (87,4)	21 (91,3)	
Non visualisée	14 (12,6)	2 (8,7)	
Données manquantes	2	7	
Lésion ²			0,4157
TAG 1	69 (61,1)	15 (55,6)	
TAG 2	43 (38,1)	11 (40,7)	
TAG 3	0 (0,0)	0 (0,0)	
Aucune	1 (0,9)	1 (3,7)	
Données manquantes	0	3	
Quadrants atteints ²			0,0526
0	1 (0,9)	1 (3,8)	
1	40 (36,4)	16 (61,5)	
2	52 (47,3)	9 (34,6)	
3	9 (8,2)	0 (0,0)	
4	8 (7,3)	0 (0,0)	
Données manquantes	3	4	
Histologie de la biopsie ²			0,7071
CIN2	90 (79,6)	24 (82,8)	
CIN2 focal	23 (20,4)	5 (17,2)	
Données manquantes	0	1	

¹ Moyenne (Écart-type) [Min-Max] ; ² n (%)

2. Objectif principal : taux d'évolution favorable à 24 mois

Concernant l'objectif principal, 96 sujets ont eu une surveillance active effective. 55,2% ont présenté une évolution favorable (IC 95% [45,3% ; 65,1%]), dont environ 75% sont des guérisons. 18,8% ont présenté une évolution neutre (IC 95% [11,0% ; 26,6%]). Enfin, 26,0% ont présenté une évolution défavorable (IC 95% [17,2% ; 34,8%]), retrouvant au maximum une histologie de CIN3, aucune lésion invasive n'a été diagnostiquée.

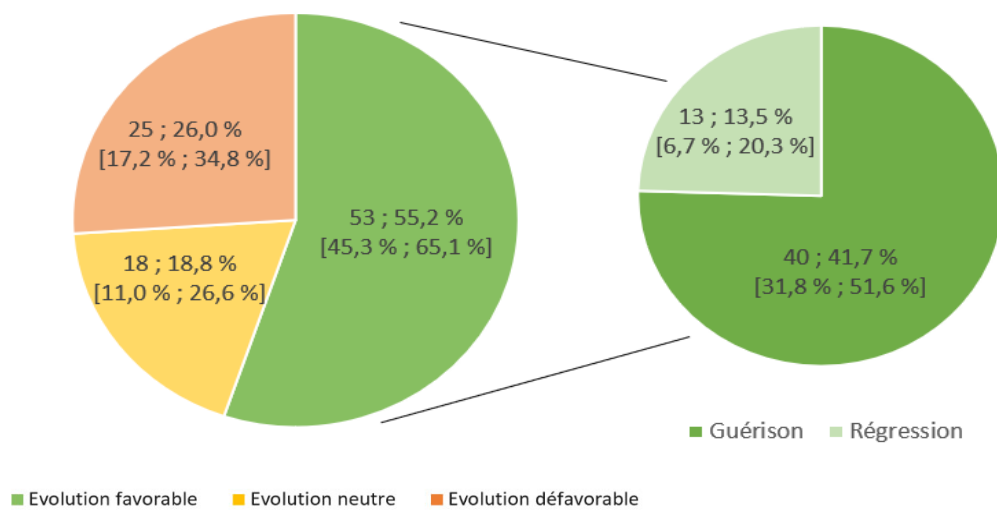


Figure 2 : Taux d'évolution à 24 mois des diagnostics de CIN2 chez les 96 sujets en surveillance active au CHU de Lille

3. Objectifs secondaires

a. Facteurs prédictifs d'évolution favorable à 24 mois

En considérant les variables du modèle de régression univariée (*Tableau 5*), nous pouvons à travers cette étude, indiquer que les sujets non-fumeurs avaient une probabilité 3,33 fois plus élevée que les fumeurs d'avoir une évolution favorable (IC 95% [1,37 ; 8,08]). Chaque mois, cette probabilité d'évolution favorable diminuait de 14% (OR 0,86 ; IC 95% [0,79 ; 0,93]). Aucun autre facteur prédictif n'a été mis en évidence, notamment l'âge, la parité, la vaccination, les antécédents concernant une lésion HPV induite, l'immunodépression, les caractéristiques colposcopiques.

Tableau 5 : Modèles de régression logistique prédisant l'évolution favorable à 24 mois des diagnostics de CIN2 chez les 96 sujets en surveillance active au CHU de Lille

Caractéristiques	Référence	OR	IC 95 %
Age (en années)		1,07	[0,99 – 1,17]
> 30 ans	≤ 30 ans	1,11	[0,48 – 2,53]
> 40 ans	≤ 40 ans	4,37	[0,49 – 38,96]
Primipare/multipare	Nullipare	1,47	[0,64 – 3,36]
Vaccinés	Non Vaccinés	0,46	[0,14 – 1,51]
Antécédents en lien avec HPV			
Aucun	Antécédent présent	1,03	[0,46 – 2,32]
BG	Pas de BG	1,50	[0,61 – 3,64]
Pendant grossesse	Pas pendant la grossesse	1,09	[0,23 – 5,15]
HG	Pas de HG	-	-
CAE	Pas de CAE	3,43	[0,37 – 31,88]
VAIN	Pas de VAIN	-	-
Immunosuppression	Immunocompétence	1,02	[0,26 – 4,04]
Non-fumeurs	Tabagisme actif	3,33	[1,37 – 8,08]
Contraception	Aucune ou non hormonale		
Oestro-progestatifs		1,22	[0,46 – 3,26]
Progestatifs		1,69	[0,61 – 4,68]
HPV initial			
HPV 16	Pas d'HPV 16	0,38	[0,11 – 1,32]
HPV 18	Pas d'HPV 18	0,48	[0,04 – 5,68]
HPV-HR du panel	Pas d'HPV-HR du panel	1,87	[0,52 – 6,76]
Cytologie BG	Cytologie HG	1,48	[0,64 – 3,43]
Jonction visualisée	Jonction non visualisée	1,46	[0,45 – 4,72]
TAG 2	TAG 1	0,98	[0,43 – 2,27]
Quadrants	1		
2		0,87	[0,34 – 2,21]
3		0,30	[0,06 – 1,43]
4		0,24	[0,04 – 1,44]
Histologie CIN2 focal	CIN 2	2,27	[0,66 – 7,82]
Délai d'évolution		0,86	[0,79 – 0,93]

b. Délai d'évolution lors de la surveillance active

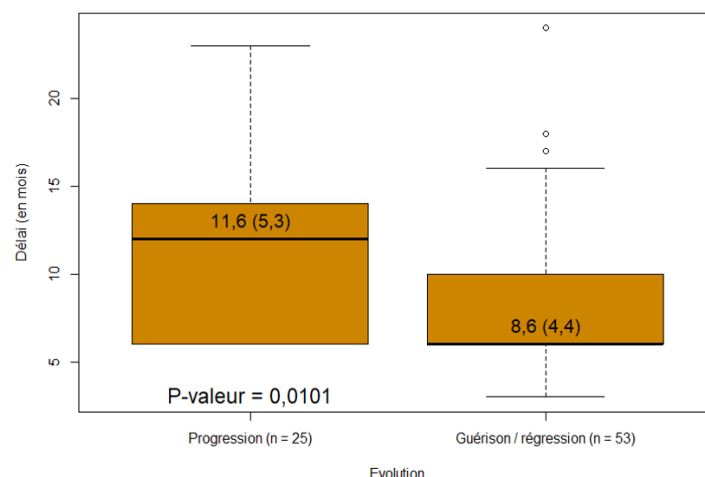


Figure 3 : Répartition du délai d'évolution (avec moyenne et écart-type) à 24 mois des diagnostics de CIN2 chez les sujets en surveillance active au CHU de Lille

Le délai moyen chez les sujets avec progression était de 11,6 mois ($\pm$ 5,3 mois) alors qu'il était d'environ 8,6 mois en moyenne ($\pm$ 4,4 mois) chez ceux ayant une évolution favorable (Figure 3). Cette différence était significative ($p = 0,0101$) et montre, comme

dans le tableau de régression, que quand une évolution est favorable, elle survient plus rapidement avec un délai moyen de 8,6 mois et pour la majorité des femmes entre 5 et 10 mois (Figure 4).

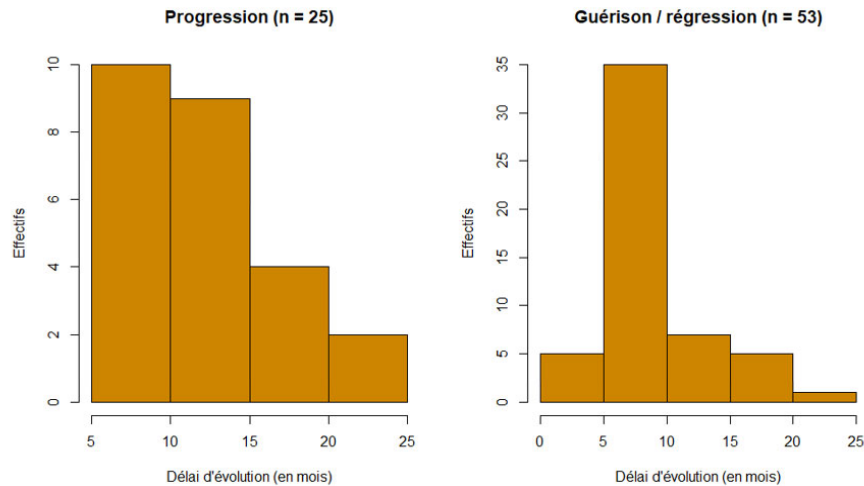


Figure 4: Histogrammes du délai d'évolution à 24 mois des diagnostics de CIN2 cervico-utérin chez les sujets en surveillance active au CHU de Lille

c. Répartition des prises en charge selon les cliniciens

La répartition des prises en charge selon les colposcopistes était significativement différente ($p = 0,0005$; Figure 5). Le colposcopiste ayant géré le plus de dossiers a proposé davantage de destruction laser (17,6%). Les propositions de surveillance active représentent entre 27,5% à 100% des dossiers des colposcopistes référents du service tandis que les autres ont majoritairement proposé une conisation (71,4%).

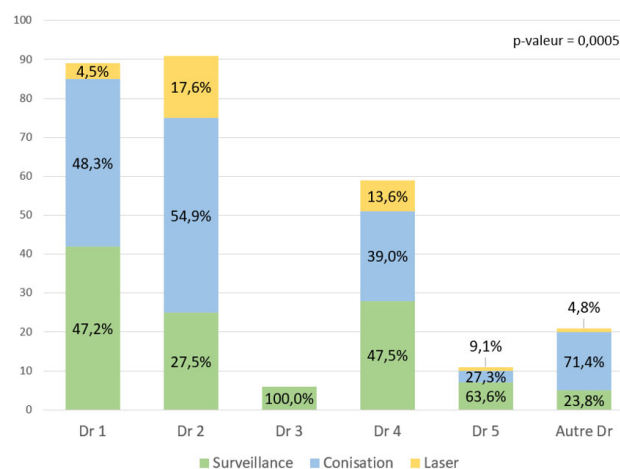


Figure 5 : Orientation des 277 sujets ayant eu des diagnostics de CIN2 en fonction du colposcopiste référent au CHU de Lille

DISCUSSION

1. Rappel des résultats principaux

Sur les 277 dossiers de diagnostic de CIN2 étudiés au CHU de Lille, 96 ont été surveillés activement. Parmi eux, plus de la moitié ont spontanément régressé ou guéri (55,2%).

Les sujets non-fumeurs avaient une probabilité plus élevée que les fumeurs d'avoir une évolution favorable. Chaque mois, la probabilité de cette évolution diminuait.

Concernant le délai, une évolution favorable était plus rapide, constatée en moyenne 3 mois avant une évolution défavorable.

Dans cette population, l'âge avancé n'est pas retrouvé comme étant un facteur prédictif de persistance ou progression des lésions. Au contraire, les sujets qui avaient plus de 40 ans ont eu tendance à présenter une évolution favorable.

Cependant, les caractéristiques initiales de la population ayant eu une proposition de surveillance active ne sont pas les mêmes que celles de la population ayant reçu une indication de conisation. En effet, la population avec proposition de surveillance active était plus jeune, majoritairement nullipare, davantage vaccinée, avec moins de tabagisme actif. Le tableau colposcopique semblait également plus léger avec davantage d'HPV-HR du panel, de cytologie initiale de bas grade, de zone de transformation visualisée, de transformation atypique de grade plus faible et d'histologie de CIN 2 focal.

Les résultats de cette étude ne sont donc pas généralisables à tous les CIN2 mais bien à une population sélectionnée avec des critères rassurants permettant une surveillance active.

2. Comparaison à la littérature existante

Le taux d'évolution favorable des CIN2 spécifiquement est comparable à celui retrouvé dans la méta-analyse de Loopik et al. (55% [95% CI = 50-60, I² = 85%]) [11]. L'étude de Buono-Michel et al. [13], plus récente, a montré un taux d'évolution favorable moins important (37 sujets sur 98 soit environ 37,8%), mais elle prend en compte l'ensemble des LIEHG et pas uniquement les CIN2, montrant bien le potentiel de régression différent au sein des LIEHG, entre les CIN2 et les CIN3, comme cela a été repris dans la méta-analyse de Loopik et al. (55% contre 28% de régression) [11].

Il paraît ainsi utile de continuer à préciser l'histologie de CIN2 et CIN3 parmi les LIEHG chez les sujets en âge de procréer, sans se limiter à la terminologie OMS de 2014 [6]. Cela semble être un prérequis nécessaire pour proposer une prise en charge par surveillance active. Cependant, le diagnostic d'une lésion CIN2 n'est pas aisé. Il existe en effet une grande variabilité interindividuelle d'interprétation entre les anatomopathologistes, significativement démontrée il y a plus de 20 ans par Creagh et al. [14] puis confirmée par McCluggage et al. [15]. Stoler et al. précisent cette variabilité en montrant notamment une différence significative entre les anatomopathologistes spécialisés dans les lésions gynécologiques et ceux qui ne le sont pas [16].

Il y a ainsi un risque de sous-diagnostic et donc de sous-traitement, ce que la nouvelle terminologie OMS visait à amender. Aussi, au niveau de la physiopathologie, le CIN2 reste une lésion transformante, entre autres, elle est donc à risque de cancérisation. Une prise en charge alternative des CIN2 exige donc une expertise de la part de l'anatomopathologiste, comme discuté précédemment, et du colposcopiste. Ainsi,

l'analyse de la colposcopie conjointement au résultat histologique peut orienter les propositions de prise en charge, comme proposé par Bitonti et al. [17]. Il est également nécessaire de faciliter au maximum la communication entre colposcopiste et anatomopathologiste, et qu'une confiance réciproque puisse s'instaurer. Aussi, chaque proposition de surveillance active découle d'une réflexion individualisée et multidisciplinaire. Le choix revient finalement toujours au sujet concerné qui peut être aidé par les informations, de plus en plus précises, que nous avons aujourd'hui sur le taux de régression ainsi que ses facteurs prédictifs, comme le suggérait déjà en 2018 l'article de Cruickshank [18].

Concernant les facteurs prédictifs d'une évolution favorable, le lien avec le tabagisme actif rejoint la conclusion de la méta-analyse de Nagelhout et al. [19]. En effet, dans cette étude, un lien significatif est retrouvé entre tabagisme et augmentation des risques d'anomalies cervicales.

Toutefois nous ne retrouvons pas de facteur prédictif d'évolution favorable lié à un âge inférieur à un certain seuil. Au contraire, il existe dans notre étude une tendance à une évolution favorable des CIN2 chez les sujets plus âgés. Pour cette raison, nous n'avons pas pu suggérer de critère d'âge pouvant permettre de mieux sélectionner les sujets pouvant recevoir une proposition de surveillance active. Ces résultats sont discordants avec la méta-analyse de Loopik et al. [11], qui retrouve une régression plus importante des lésions CIN2 chez les sujets de 30 ans ou moins (jusque 66%), et avec l'étude de Lycke et al. [20], qui retrouve un risque plus important d'évolution défavorable des lésions de CIN2 à distance de la surveillance chez les sujets de 30 ans et plus, comparativement à ceux de moins de 30 ans. L'étude de cohorte de Skorstengaard et al. en 2020 [21] n'avait cependant pas montré de différence d'évolution défavorable des CIN2 entre les sujets de plus ou de moins de 30 ans, et

ce sur différentes périodes d'analyse. Dans notre étude, ces résultats peuvent être liés à un manque de puissance, mais également à une sélection différente de notre effectif ayant bénéficié de surveillance active.

Nous n'avons pas non plus mis en évidence de facteurs prédictifs d'évolution favorable sur le plan des critères colposcopiques. L'étude de Buono-Michel et al. [13] concernant l'ensemble des LIEHG avait en revanche montré que des anomalies cytologiques mineures et une impression colposcopique rassurante étaient en lien avec une évolution favorable plus importante, allant jusqu'à 60%.

L'ensemble des critères développés ci-dessus reste donc important pour orienter la proposition de prise en charge. Cependant, certains d'entre eux, plus controversés, peuvent être plus facilement mis en balance avec le souhait de projet obstétrical, selon la préoccupation première du sujet.

Enfin l'évolution significativement plus rapide des régressions et guérisons est un facteur non encore décrit dans la littérature. Il pourrait être intéressant d'approfondir les recherches concernant cette donnée afin de perfectionner nos recommandations, notamment sur le plan de la durée de surveillance active proposée aux sujets.

3. Hypothèses

Le résultat de ce travail, confronté à ceux de la littérature, permet de définir plus précisément les caractéristiques de la population pour laquelle une proposition de surveillance active après diagnostic de CIN2 paraît licite, afin d'éviter le surtraitement tout en restant sécuritaire. Le sujet type est donc un sujet relativement jeune, n'ayant pas accompli son projet parental, avec un tableau colposcopique léger, si possible

vacciné contre l'HPV et non-fumeur. Il doit bien entendu comprendre la prise en charge et être observant concernant son suivi.

Cela requiert une information claire, loyale et appropriée ; des effets indésirables peuvent en effet survenir après une colposcopie avec biopsie, étudiés par le groupe TOMBOLA [22], tels que douleur, saignements et anxiété concernant ceux-ci. Toutefois, O'Connor et al. [23] suggèrent que cette anxiété décroît si ces informations avaient été transmises de manière adaptée au préalable.

L'observance d'une surveillance active avec colposcopie et réalisation de biopsies cervicales pendant une durée maximale déterminée est également à discuter avec le sujet après délivrance d'une information qui se doit donc claire, loyale et appropriée. Si une réticence ou impossibilité à participer à cette surveillance est évoquée, alors le recours à une prise en charge par conisation est préférable. En effet, il faut s'astreindre à limiter le nombre de sujets perdus de vue non opérés, ceux-ci étant davantage à risque de développer une lésion cancéreuse à distance comparé à ceux conisés [24].

L'âge en revanche paraît être moins un facteur à prendre en compte que le projet obstétrical. En effet, les sujets jeunes peuvent nécessiter une chirurgie devant des critères non satisfaisants pour une surveillance active, tandis qu'une population plus âgée (âge supérieur à 30 ans, c'est-à-dire au-delà des critères d'âge de l'INCa pour la prise en charge alternative [7]) peut se voir proposer une surveillance active tant que le tableau clinique et colposcopique est rassurant jusqu'à l'achèvement du projet obstétrical.

Ces recommandations sont déjà présentes sur le plan international, elles sont citées par l'INESSS dans sa publication de 2024 [25]. Ainsi concernant les LIEHG, la synthèse des recommandations internationales et nationales précise qu'au Canada,

en Australie et aux Etats Unis, on peut sursoir à un traitement ablatif suite au diagnostic d'une lésion de CIN2 si la préoccupation concernant le projet parental est plus forte que celle concernant une lésion invasive. Cela présume l'exclusion certaine d'une lésion plus sévère. L'éligibilité à la surveillance active est variable en fonction des pays mais tous priorisent un tableau colposcopique rassurant, seul le Canada précise un âge limite de 30 ans à cette prise en charge, le délai de surveillance varie de 6 mois à 3 ans.

4. Perspectives

Poursuivre la distinction entre CIN2 et CIN3 parmi les LIEHG suppose une diminution de la variabilité intra et inter-opérateur relative à son diagnostic. Aussi Stoler et al. indiquent la nécessité de nouveaux bio-marqueurs sur le plan anatomopathologique afin de stratifier plus précisément les lésions pré-cancéreuses en fonction de leur potentiel d'agressivité [16].

L'antécédent de vaccination HPV pourra être un élément à ré-évaluer à l'avenir, car pour le moment le recul est insuffisant, en raison d'une mise sur le marché relativement récente et d'un taux de couverture non suffisant en France. Le seuil de 30% de couverture vaccinale « 1 dose » à 15 ans ou « schéma complet » à 16 ans a été franchi pour les jeunes filles nées à partir de 2004 selon Santé Publique France [26]. L'évaluation de son rôle en tant que facteur prédictif de régression des lésions pré-cancéreuses est donc attendue, pouvant introduire de nouvelles recommandations concernant les critères des sujets éligibles à la surveillance active.

Le rôle du microbiote vaginal est actuellement le sujet de nombreuses recherches. En 2019, Wang et al. [27] ont démontré une association entre *Lactobacillus* spp. et un

moindre taux d'infection HPV, de lésions pré-cancéreuses ainsi que de cancer du col utérin. En 2022, Lin et al. [28] ont renforcé cette proposition et ajouté une association significative entre une diversité microbiotique vaginale haute (*Gardnerella*, *Prevotella*) et infection HPV-HR. La poursuite de recherches dans ce domaine est donc essentielle, avec davantage d'intérêt concernant la flore vaginale lors des consultations de colposcopie. Si le microbiote vaginal s'avère être un facteur prédictif d'évolution des lésions pré-cancéreuses, alors nous pourrions envisager de sursoir au traitement chirurgical en ayant recours à un traitement médical par intervention sur le microbiote vaginal, comme le suggèrent Curty et al. [29].

5. Forces et faiblesses

Cette étude comporte plusieurs forces.

Les sujets traités sont d'actualité. En effet, le cancer du col de l'utérus pourtant considéré comme évitable est actuellement le 11^e cancer chez la femme [1], le dépistage de celui-ci a récemment été organisé à l'échelle nationale [7] et des stratégies sont discutées à l'échelle mondiale [3] devant ce problème de santé publique. De plus, l'évolution constante de l'âge moyen à la maternité en France [10] nous impose une réflexion quant aux recommandations médicales en vigueur si elles peuvent avoir un impact concernant les grossesses à venir.

La méthodologie a été soignée afin de réduire autant que possible les biais en lien avec ce type d'étude. Aussi les choix de modalités d'inclusion objectives, de critères principaux et secondaires strictement définis et d'analyses statistiques précisant l'effectif ont été rigoureusement réalisés en ce sens, renforçant la validité interne de ce travail. De plus, les données similaires retrouvées dans la littérature concernant l'objectif principal renforcent la validité externe de ce travail.

L'inclusion de l'étude sur une période temporelle relativement étendue, de janvier 2014 à juin 2022, a permis d'analyser 277 dossiers. Ainsi, l'étude possède une puissance acceptable, avec 96 dossiers surveillés activement pendant 24 mois.

Toutefois, ce travail présente également des faiblesses. Il comporte des biais de sélection : l'étude est unicentrique, et un nombre significatif de sujets perdus de vue est retrouvé. Il comporte également des biais de confusion en lien avec son caractère rétrospectif et un nombre non négligeable de données manquantes.

CONCLUSION

Une surveillance active suite à un diagnostic de CIN2 semble pouvoir être proposée de façon sécuritaire chez un sujet relativement jeune, n'ayant pas accompli son projet parental, avec un tableau colposcopique léger, si possible vacciné contre l'HPV et non-fumeur. L'âge paraît être moins un facteur à prendre en compte que le projet obstétrical.

D'autres études avec un meilleur niveau de preuve (prospectives avec une forte puissance voire randomisées) sont nécessaires afin d'avoir une preuve scientifique établie permettant une mise à jour des recommandations par les instances de santé nationales. Celles-ci permettraient de mettre en lumière l'ensemble des facteurs prédictifs d'évolution favorable ou défavorable et d'envisager de nouveaux traitements afin de ne pas recourir systématiquement à la conisation chez les sujets avec diagnostic de CIN2 se souciant de leur projet parental.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, Dantony E, Grosclaude P, Molinié F, et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Bull. Epidémiologique Hebdomadaire. [Internet] 2023;n°12-13:189-204. Available from: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023_12-13_1.html
2. Marant-Micallef C, Shield KD, Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G, et al. Approche et méthodologie générale pour l'estimation des cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015. Bull. Epidemiol. Hebdomadaire. [Internet] 2018;n°21:432-42. Available from: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/21/2018_21_1.html
3. Cervical cancer elimination initiative. Stratégie mondiale en vue d'accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique [Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem] [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2022. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/359003/9789240039148-fre.pdf>
4. Santé Publique France. Participation au programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, Période 2014-2023, Bulletin, édition nationale. 2024;11. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/documents/bulletin-national/participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-col-de-l-uterus.-periode-2014-2023>
5. Piña-Sánchez P. Human Papillomavirus: Challenges and Opportunities for the Control of Cervical Cancer. Arch. Med. Res. 2022;53:753-69.
6. Stoler MH, Bergeron C, Colgan T, Ferenczy A, Herrington C, Kim K, et al. Squamous cell tumours and precursors. In: WHO Classification of tumours of the uterine cervix. 2014. page p172-181.
7. Institut National du Cancer. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale - Thésaurus. INCa. 2017.
8. Liu R, Liu C, Ding X. Association between loop electrosurgical excision procedure and adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet. 2023;36:2183769.
9. Institut National du Cancer. Plan Cancer 2014-2019, Action 1.3 [Internet]. République Française. 2014. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019>
10. Papon S. Bilan démographique 2023. INSEE [Internet] 2024;Insee Première. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7750004>

11. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JR. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 2021;25:221-31.
12. Mergui JL, Gondry J, Hocquemiller R, Carcopino X. Nouvelle classification française des images colposcopiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie* [Internet] 2023 [cité 2024 oct 27];51:239-48. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S246871892300051X>
13. Buono-Michel C, Mancini J, Planta M, Agostini A, Carcopino X. Devenir des femmes de moins de 30 ans prises en charge pour une lésion intra-épithéliale de haut grade du col utérin non traitée. *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie* [Internet] 2022 [cité 2024 oct 27];50:610-4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718922001684>
14. Creagh T, Bridger JE, Kupek E, Fish DE, Martin-Bates E, Wilkins MJ. Pathologist variation in reporting cervical borderline epithelial abnormalities and cervical intraepithelial neoplasia. *J. Clin. Pathol.* 1995;48:59-60.
15. McCluggage WG, Bharucha H, Caughley LM, Date A, Hamilton PW, Thornton CM, et al. Interobserver variation in the reporting of cervical colposcopic biopsy specimens: comparison of grading systems. *J. Clin. Pathol.* 1996;49:833-5.
16. Stoler MH, Ronnett BM, Joste NE, Hunt WC, Cuzick J, Wheeler CM, et al. The Interpretive Variability of Cervical Biopsies and Its Relationship to HPV Status. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015;39:729-36.
17. Bitonti G, Clemente N, Del Fabro A, Manna P, Buttignol M, Cadel M, et al. CIN2 in childbearing-age women: may colposcopy help choosing the proper management? *Minerva Obstet. Gynecol.* 2022;74:489-95.
18. Cruickshank M. Treatment or surveillance for CIN2? *BMJ* [Internet] 2018 [cité 2024 oct 16];360:k771. Available from: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k771>
19. Nagelhout G, Ebisch RM, Van Der Hel O, Meerkerk GJ, Magnée T, De Bruijn T, et al. Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2021;21:781-94.
20. Lycke KD, Kahlert J, Petersen LK, Damgaard RK, Cheung LC, Gravitt PE, et al. Untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and subsequent risk of cervical cancer: population based cohort study. *BMJ* 2023;383:e075925.
21. Skorstengaard M, Lynge E, Suhr J, Napolitano G. Conservative management of women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in Denmark: a cohort study. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2020;127:729-36.
22. TOMBOLA (Trial Of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal smears) Group, Sharp L, Cotton S, Cochran C, Gray N, Little J, et al. After-effects reported by

women following colposcopy, cervical biopsies and LLETZ: results from the TOMBOLA trial. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2009;116:1506-14.

23. O'Connor M, O'Brien K, Waller J, Gallagher P, D'Arcy T, Flannelly G, et al. Physical after-effects of colposcopy and related procedures, and their inter-relationship with psychological distress: a longitudinal survey. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2017;124:1402-10.
24. Untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and subsequent risk of cervical cancer: population based cohort study - PubMed [Internet]. [cité 2024 oct 16];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38030154/>
25. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). ALGORITHME - Dépistage du cancer du col de l'utérus et prise en charge des lésions précancéreuses. INESSS [Internet] 2022;Available from: <https://inesss.algorithmes-onco.info/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-et-prise-en-charge-des-lesions-precancereuses#signet6512>
26. Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge, SNIIRAM-DCIR, Santé publique France, mise à jour au 31/12/2 [Internet]. 2024 [cité 2024 oct 20];Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-papillomavirus-humains-hpv-par-groupe-d-age>
27. Wang H, Ma Y, Li R, Chen X, Wan L, Zhao W. Associations of Cervicovaginal Lactobacilli With High-Risk Human Papillomavirus Infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia, and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Infect. Dis.* 2019;220:1243-54.
28. Lin W, Zhang Q, Chen Y, Dong B, Xue H, Lei H, et al. Changes of the vaginal microbiota in HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia: a cross-sectional analysis. *Sci. Rep.* 2022;12:2812.
29. Curty G, de Carvalho PS, Soares MA. The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;21:222.

AUTEUR : Nom : Desfontaines
Date de soutenance : 28 Novembre 2024

Prénom : Maxence

Titre de la thèse : Proposition de surveillance active des lésions de CIN2 au CHU de Lille : une étude de cohorte

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : gynécologie

DES : DES – Gynécologie médicale

Mots-clés : Colposcopie, dysplasie du col utérin CIN2, surveillance clinique

Résumé :

Contexte : Le cancer du col de l'utérus est attribuable à des facteurs de risque modifiables, il est donc évitable grâce à la prévention. En 2014, les termes CIN 2 et CIN 3 ont été remplacés par celui de LIEHG, malgré leur potentiel évolutif différent. Leur prise en charge recommandée est la conisation mais celle-ci comporte des risques, notamment sur le plan obstétrical. Cela impose une proposition d'alternative telle que la surveillance active lorsque cela est possible, pour les personnes en âge de procréer. L'objectif de ce travail est d'étudier la probabilité d'évolution favorable spontanée des LIEHG de type CIN 2 au CHU de Lille, ainsi que ses facteurs prédictifs.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique utilisant des données du service de gynécologie médicale, d'orthogénie et de sexologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille de janvier 2014 à juin 2024.

Résultats : Sur les 277 dossiers de diagnostic de CIN2 étudiés au CHU de Lille, 96 ont été surveillés activement. Parmi eux, 55,2% ont eu une évolution favorable (IC 95% [45,3% ; 65,1%]). Les sujets non-fumeurs avaient une probabilité 3,33 fois plus élevée que les fumeurs d'avoir cette évolution (IC 95 % [1,37 ; 8,08]). Chaque mois, cette probabilité diminuait de 14% (OR 0,86 ; IC 95% [0,79 ; 0,93]). Dans cette population, l'âge avancé n'est pas un facteur prédictif d'évolution défavorable.

Conclusion : Une surveillance active suite à un diagnostic de CIN2 semble pouvoir être proposée de façon sécuritaire chez un sujet relativement jeune, n'ayant pas accompli son projet parental, avec un tableau colposcopique léger, si possible vacciné contre l'HPV et non-fumeur. L'âge paraît être moins un facteur à prendre en compte que le projet obstétrical.

Composition du Jury :

Présidente : Madame la Professeure Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseur.e.s :

Monsieur le Docteur Yohan KERBAGE

Madame la Docteure Agnès WACRENIER

Madame la Docteure Hortense BAFFET

Directrice de thèse : Madame la Docteure Constance DEVEMY
