



HAL
open science

Devenir des femmes de moins de 30 ans prises en charge pour une lésion intra-épithéliale de haut grade du col utérin non traitée

C. Buono-Michel, J. Mancini, M. Planta, A. Agostini, X. Carcopino

► To cite this version:

C. Buono-Michel, J. Mancini, M. Planta, A. Agostini, X. Carcopino. 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 Fertilité & Sénologie*, 2022, 50 (9), pp.610-614. 10.1016/j.gofs.2022.04.008 . hal-03909417

HAL Id: hal-03909417

<https://hal.science/hal-03909417>

Submitted on 13 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**DEVENIR DES FEMMES DE MOINS DE 30 ANS PRISES EN CHARGE
POUR UNE LESION INTRAEPITHELIALE DE HAUT GRADE DU COL
UTERIN NON TRAITEE**

Auteurs : Buono-Michel Claudine, Mancini Julien², Planta Michele², Carcopino Xavier^{1*}

Affiliations :

1. Department of Obstetrics and Gynaecology, Hôpital Nord, APHM, Aix-Marseille University (AMU), Univ Avignon, CNRS, IRD, IMBE UMR 7263, 13397, Marseille, France
2. Aix-Marseille Univ, INSERM, IRD, APHM, UMR1252, SESSTIM, Department of Public Health (BIOSTIC), Aix-Marseille University, Hôpital de la Timone, Marseille, France

*Auteur correspondant :

Xavier Carcopino MD, PhD

RESUME

Objectifs : Etudier la probabilité de régression et de guérison spontanée d'une lésion intra-épithéliale de haut grade (LIEHG) du col utérin, chez les femmes de moins de 30 ans.

Méthodes : Nous avons mené une étude bicentrique, rétrospective. Au total, 98 patientes de moins de 30 ans, ayant eu une surveillance pour une LIEHG non traitée ont été incluses. Pour chacune d'elles les caractéristiques cliniques et colposcopiques initiales étaient systématiquement précisées. Selon les recommandations, ces patientes ont bénéficié d'un suivi colposcopique tous les 6 mois pendant une durée maximale de 2 ans. Le critère de jugement principal était l'obtention d'une guérison, définie par la normalisation de la colposcopie, et/ou l'obtention d'une biopsie négative et/ou d'un test HPV négatif ou d'une régression, définie par la mise en évidence histologique d'une lésion intraépithéliale de bas grade, ou par une colposcopie mettant en évidence de simples anomalies mineures ne motivant pas la réalisation d'une biopsie.

Résultats : Une guérison ou régression a été mise en évidence chez 37/98 patientes. La médiane (1^{er}-3^{ème} quartiles) de suivi était de 16 (10,5-24,3) mois. Les facteurs prédictifs de la guérison / régression étaient : des anomalies cytologiques initiales mineures (HR=3,4 ; IC à 95 % : 1,02-11,05) et une transformation atypique de grade 1 à la colposcopie initiale (HR= 2,3 ; IC à 95% : 1,1-4,7).

Conclusions : Avant 30 ans, la probabilité de régression ou de guérison d'une LIEHG existe mais reste minoritaire et dépend de la sévérité des anomalies cytologiques et de l'impression colposcopique initiales.

Mots clés : Lésions intra-épithéliale de haut grade, surveillance, régression, guérison

INTRODUCTION

Le cancer infiltrant du col de l'utérus est le 12^{ième} cancer de la femme en France, avec un âge moyen au diagnostic de 51 ans. Chaque année, 3 000 nouveaux cas et plus de 1 000 décès sont comptabilisés [1]. La cancérogénèse est liée à la persistance, au niveau cervical, d'une infection à papillomavirus humain (HPV) de haut risque [2]. Il s'agit de l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente, avec une prévalence de 45 % chez les 18-59 ans [3]. La grande majorité de ces infections seront sans conséquence grâce à une clairance virale obtenue en 12 à 24 mois [4,5]. Plus que l'infection à HPV elle-même, c'est la persistance de celle-ci qui expose au risque de lésions précancéreuses : les lésions intraépithéliales de haut grade (LIEHG) du col utérin, voire de cancer infiltrant [4,6,7].

Les politiques de dépistage mises en place depuis la fin des années 80 visent à détecter et à traiter les LIEHG pour prévenir un cancer infiltrant. Elles ont permis une réduction importante de la mortalité liée au cancer du col [8]. En France, on estime que plus de 17,8 millions de femmes de 25 à 65 ans sont dépistées chaque année et que plus de 30 000 lésions intraépithéliales sont détectées [9]. Depuis 2018, le dépistage du cancer du col en France est organisé et repose sur la réalisation d'un prélèvement cervico utérin en phase liquide qui servira à un test cytologique ou/et à un test virologique permettant de rechercher les virus HPV à haut risque (test HPV) en fonction de l'âge de la patiente et du résultat du premier des deux tests [10]. Suivant le ou les résultats obtenus une colposcopie est réalisée avec biopsie d'une éventuelle anomalie identifiée. Si une LIEHG est mise en évidence, sa prise en charge repose classiquement sur la réalisation d'une résection à l'anse diathermique (RAD) sous guidage colposcopique [11]. Si elle est très efficace, cette intervention chirurgicale peut perturber le pronostic obstétrical de ces patientes, principalement par l'augmentation du risque d'accouchement prématuré et de la morbidité néonatale qui en découle [12–14].

Les recommandations actuelles, grâce à la connaissance de l'histoire naturelle de l'infection à HPV, proposent une alternative au traitement de référence par RAD des LIEHG. Si elle est moins fréquente, la régression spontanée de ces lésions reste possible avec un taux observé de 30 à 60 % [15,16]. Ce taux est plus élevé chez les femmes les plus jeunes et tout particulièrement avant 30 ans, faisant de l'âge un facteur pronostique majeur [17]. D'autres facteurs prédictifs ont été identifiés. Il existe une relation dose-effet du tabac, avec des lésions régressant plus facilement chez des patientes non fumeuses [18,19]. Il existe également un impact de la sévérité de la cytologie initiale, du typage HPV et de l'aspect colposcopique [20]. Ces nouvelles données permettent de proposer aux femmes de moins de 30 ans une surveillance active de leur LIEHG [11]. Cette dernière est envisageable seulement si la lésion est peu étendue, sans aucun signe de gravité faisant craindre une invasion, et que la jonction pavimento-cylindrique est entièrement visible en colposcopie. Elle consiste en la réalisation d'un examen colposcopique tous les 6 mois sur une durée maximale de 2 ans. Après ce délai, la persistance de la lésion fait indiquer le traitement.

Le but de cette étude a été d'étudier la probabilité de guérison et de régression spontanées d'une LIEHG chez les femmes de moins de 30 ans. Nous avons également étudié les facteurs prédictifs de cette évolution.

MATERIELS ET METHODES

Patientes

Nous avons réalisé une étude de cohorte historique, au sein des services de gynécologie de l'Hôpital Nord et de l'Hôpital de la Conception de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM) du 01/01/2010 au 31/12/2019. Pendant cette période, toutes les patientes de moins de 30 ans ayant eu un diagnostic histologique de LIEHG du col utérin et pour lesquelles

une abstention thérapeutique a été décidée ont été incluses. En accord avec les recommandations actuelles, une surveillance a été proposée aux patientes si la lésion présentait les caractéristiques colposcopiques suivantes : ligne de jonction entièrement visible (type 1 ou 2), zone de transformation anormale de petite taille sans signes colposcopiques faisant craindre une invasion [11]. Après avoir été informées des modalités, risques et enjeux de leur prise en charge, les patientes incluses ont toutes bénéficié d'un suivi rapproché avec un examen colposcopique tous les 6 mois sur une période maximale de 2 ans. Un traitement était réalisé si la patiente en faisait la demande au cours du suivi, si une aggravation était constatée ou bien si la lésion n'avait pas régressé après 2 ans de surveillance. Les patientes ayant été perdues de vue immédiatement après la colposcopie initiale de diagnostic étaient exclues de l'analyse. Le protocole de l'étude a été validé par le comité d'éthique du Collège National de Gynécologie Obstétrique (CEROG 2021-GYN-0507).

Données

Les données ont été récupérées directement à partir des dossiers médicaux. Pour chaque colposcopie, les informations suivantes étaient recueillies : type de jonction pavimento-cylindrique, impression colposcopique (transformation atypique de grade 1 ou 2), taille de la lésion définie en nombre de quadrants atteints et résultats de la biopsie.

En fonction de leur évolution, les patientes ont été classées en quatre groupes : guérison, régression, persistance et traitement. Le groupe 1 correspondait aux patientes ayant présenté une guérison spontanée définie par la normalisation de la colposcopie, et/ou l'obtention d'une biopsie négative et/ou d'un test HPV négatif. Le groupe 2 correspondait aux patientes ayant présenté une régression définie par la mise en évidence histologique d'une lésion intraépithéliale de bas grade (LIEBG), ou par une colposcopie mettant en évidence de simples anomalies mineures ne motivant pas la réalisation d'une biopsie. Le groupe 3 correspondait aux

patientes ayant présenté une persistance histologique de la LIEHG à la date des dernières nouvelles quelle que soit la durée de son suivi. Enfin, le groupe 4 incluait les patientes ayant bénéficié d'un traitement que ce soit par RAD ou vaporisation laser. Le critère de jugement principal de l'étude était l'obtention d'une guérison ou d'une régression spontanées au cours du suivi mis en place selon les définitions ci-dessus.

Analyses statistiques

Les données ont été analysées en utilisant le logiciel R version 4.1.0. Les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne \pm écart type, les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et pourcentage. Les taux de de régression et guérison ont été estimés selon la méthode de Kaplan Meier. Les patientes étaient censurées après 36 mois de suivi ou avant si elles étaient perdues de vue ou traitées. Les hazard ratio (HR) univarié et leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés à l'aide de la méthode de régression de Cox pour les facteurs prédictifs de guérison ou régression. Les données manquantes ont été exclues de l'analyse statistique. Un degré de signification $P < 0,05$ était considéré statistiquement significatif pour tous les tests utilisés.

RESULTATS

Population étudiée

Au cours de la période étudiée, 245 patientes de moins de 30 ans ont eu un diagnostic histologique de LIEHG. Parmi elles, 134 ne présentaient pas les conditions colposcopiques nécessaires au suivi ou l'ont refusé et n'ont pas été incluses. Après la colposcopie initiale, 13 patientes ont été perdues de vue. Au total 98 patientes ont été incluses dans notre étude. Parmi elles, 37 ont présenté une guérison ou une régression spontanée. Aucun cas de cancer n'a été

observé au cours du suivi. Les caractéristiques des patientes et les données relatives à la colposcopie initiale sont présentées dans le Tableau 1. La moyenne d'âge des patientes était de 26 (\pm 2,5) ans. La médiane (1^{er}-3^{ème} quartiles) de suivi était de 16 (10,5-24,3) mois. Au total, 43 patientes ont été traitées. Une RAD a été réalisée pour 36 d'entre elles, les autres ayant bénéficié d'un traitement par laser. L'indication de traitement était une absence d'amélioration à 2 ans de suivi dans 22 cas, une aggravation de la lésion dans 20 cas ou un souhait de la patiente d'interrompre son suivi dans un cas. Parmi les patientes ayant bénéficié d'une RAD, l'analyse histologique de la pièce opératoire a permis d'identifier une LIEHG histologique dans 33/36 cas. Dans les 3 autres cas, pour lesquels l'indication de traitement avait été une aggravation de la lésion, la pièce histologique retrouvait une LIEBG (1 cas) ou une absence de lésion (2 cas).

Facteurs prédictifs

Par rapport aux autres, les patientes ayant des anomalies cytologiques initiales mineures (ASCUS ou LIEBG) ont présenté un taux de régression et guérison significativement plus élevé que les autres : HR 3,4 (IC à 95% : 1,02-11,05). Il en était de même pour les patientes ayant une impression colposcopique initiale retrouvant une transformation atypique de grade 1 (TAG1) (HR : 2,3 ; IC à 95 % : 1,1-4,7) (Tableau 2). L'association d'une cytologie initiale de bas grade à une impression colposcopique TAG1 est prédictif d'une régression ou d'une guérison : HR 5,25 (IC à 95% : 1,19-23) comparativement à l'association d'une cytologie initiale de haut grade à une impression colposcopique TAG2 . Ainsi, le taux de guérison/régression à 2 ans atteignait à 60,3 % chez les patientes dont la cytologie initiale était de bas grade et l'impression colposcopique TAG1. En revanche, ce taux n'était que de 6,7 % parmi les patientes qui avaient une cytologie initiale de haut grade et une impression colposcopique TAG2.

DISCUSSION

En rapportant une probabilité de guérison / régression d'une LIEHG avant 30 ans de 38 % sans apparition de lésion invasive au cours du suivi, notre étude plaide en faveur de la possibilité d'une abstention thérapeutique dans certaines situations ciblées. La probabilité de guérison / régression observée est en accord avec celles rapportées dans la littérature avec des taux allant de 30 à 60 % [16,21,22] . Notre étude montre également que les femmes ayant des anomalies cytologiques initiales mineures et/ou une colposcopie retrouvant une transformation atypique de grade 1 ont une probabilité de guérison / régression plus importantes que les autres. Là aussi, ces résultats sont en accord avec les données actuelles de la littérature. Plusieurs études ont déjà montré qu'une cytologie initiale de type ASCUS ou LIEBG est associée à un plus fort taux de régression des LIEHG [20,23,24]. Il en est de même pour les anomalies colposcopiques mineures initiales [20].

Nous n'avons pas mis en évidence d'impact significatif de la contraception ni du tabac sur la probabilité de guérison / régression des LIEHG avant 30 ans. Une augmentation modérée du risque de cancer du col a pourtant été décrite chez les patientes utilisatrices d'une contraception orale lorsque cette dernière est prolongée [25]. Cependant son rôle dans l'évolution des LIEHG est encore discuté dans la littérature avec des résultats discordants selon les études [4,18,26–28]. Le tabac reste un facteur prédictif d'évolution connu avec une augmentation du risque relatif de CIN3 et de cancer du col chez les patientes fumeuses [18]. Ce risque semble être dose-dépendant avec une augmentation du risque d'autant plus importante que la patiente fume plus d'un paquet par jour et qu'elle a débuté jeune [29].

Il est également intéressant de souligner que nous n'avons pas mis en évidence d'impact significatif de la petite taille initiale des anomalies colposcopiques sur l'évolution de ces lésions. Ce paramètre est pourtant l'une des conditions retenues dans les recommandations pour

permettre de proposer une surveillance aux patientes de moins de 30 ans ayant une LIEHG et souhaitant éviter un traitement [11] . Cet élément de décision peut être justifié par la crainte de sous évaluer la sévérité des lésions du fait d'un site de biopsie incorrect rendu plus probable lorsque la lésion est étendue. Mais nos résultats ne permettent pas de recommander ce paramètre initial comme décisif pour le choix d'une éventuelle abstention et surveillance. Dans une autre étude, ce facteur ne semblait pas non plus influencer la probabilité de régression d'une LIEHG après 1 an de suivi [24].

Un point essentiel à considérer lorsque l'on envisage une abstention thérapeutique après le diagnostic d'une LIEHG histologique chez une femme jeune est la pertinence du diagnostic histologique initial donné. En particulier, chez les patientes ayant des anomalies cytologiques mineures et une impression colposcopique TAG1, il est licite de s'interroger sur la possibilité de la surévaluation de la sévérité de la lésion histologique qui pourrait être une simple lésion de bas grade initiale. Ce point est d'autant plus envisageable que la LIEHG initiale est une CIN2. La variabilité inter observateur dans l'identification des lésions histologiques du col est connue [30–32]. Et la reproductibilité du diagnostic histologique est améliorée par l'utilisation de l'immunohistochimie et en particulier par l'utilisation de l'immunomarquage p16 [33] . On peut ainsi se demander si une partie des patientes pour lesquelles une régression a été observée n'avaient pas une simple lésion de bas grade dès le début de leur prise en charge. Dans tous les cas, cette possibilité doit elle aussi nous inciter à une abstention au moins initiale afin d'obtenir une certitude diagnostique avant d'indiquer un traitement dans les cas où les données de la cytologie et l'impression colposcopique sont en faveur d'un bas grade. A l'inverse, nos résultats doivent nous interroger sur la légitimité de proposer une surveillance active aux patientes ayant des anomalies cytologiques majeures et une impression colposcopique TAG2. Avec un taux de guérison / régression à 2 ans dans notre étude de moins de 7 %, il semble très discutable de

proposer une surveillance à ces patientes. D'autres études restent nécessaires pour mieux documenter ce point.

Du fait de son caractère rétrospectif, nos résultats sont inévitablement soumis aux biais inhérents à ce type d'étude et doivent donc être interprétés en tenant compte de ce paramètre. Ainsi, d'autres facteurs décrits dans la littérature comme influençant l'évolution des LIEHG n'ont pas pu être étudiés car non renseignés dans le dossier médical. C'est le cas de la vaccination anti-HPV qui assure une protection efficace contre les infections à HPV persistantes, les lésions précancéreuses qui peuvent y être associées, le risque de cancer invasif et la mortalité qui en découle [34,35]. De la même façon, nous ne disposions pas d'information sur le génotype d'HPV de haut risque associé à la LIEHG observée. Il est actuellement admis que les infections et lésions cervicales liées à l'HPV 16 et 18 sont plus agressives et régressent voire guérissent moins que les lésions associées à d'autres types d'HPV de haut risque [36]. Or, le génotypage partiel de l'HPV n'est pas recommandé en routine et son impact n'a donc pas pu être étudié ici. Nous n'avons également pas réalisé une relecture des prélèvements histologiques pour confirmer le diagnostic de LIEHG. Notre étude souffre enfin d'un faible nombre de patientes incluses qui peut limiter l'interprétation de l'impact des facteurs étudiés comme le tabac, la contraception ou la taille de la lésion. Enfin, on peut s'interroger sur la pertinence de la validation d'une régression de la LIEHG dans le cas où celle-ci était basée uniquement sur une impression colposcopique favorable sans documentation histologique. On gardera néanmoins à l'esprit que cette situation était très rare dans notre population étudiée puisque seulement 5 patientes ont été considérées comme ayant eu une régression sans autre documentation que la colposcopie. Toutes ces limites doivent cependant être nuancées par les points forts qui se dégagent de notre étude : la durée du suivi des patientes incluses, l'exhaustivité des données disponibles dans les dossiers médicaux, le caractère bicentrique et une sélection rigoureuse des patientes incluses. Dans tous les cas, une étude prospective serait

intéressante pour confirmer les probabilités de guérison / régression chez les patientes présentant des anomalies cytologiques initiales mineures associées à une impression colposcopique TAG1, et d'approfondir l'impact de l'étendue de la lésion qui ne semble pas influencer les probabilités d'amélioration des LIEHG chez les patientes de moins de 30 ans non traitées.

CONCLUSION

La probabilité de guérison ou régression des LIEHG chez les patientes de moins de 30 ans non traitées est réelle mais reste minoritaire. Les femmes ayant des anomalies cytologiques initiales mineures et/ou une colposcopie retrouvant une TAG1 ont une probabilité de guérison / régression plus importantes que les autres, indépendamment du nombre de quadrant atteint par la lésion. Devant la faible probabilité de guérison / régression d'une LIEHG en cas d'anomalies cytologiques initiale majeure et d'impression colposcopique TAG2, il est licite de s'interroger sur la pertinence de proposer une abstention à ces femmes.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES

1. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du col de l'utérus - Maladie - L'épidémiologie de la maladie. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-col-de-l-uterus/maladie/lepidemiologie-de-la-maladie.html/>
2. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*. 7 sept 2013;382(9895):889-99.
3. Han JJ, Beltran TH, Song JW, Klaric J, Choi YS. Prevalence of Genital Human Papillomavirus Infection and Human Papillomavirus Vaccination Rates Among US Adult Men: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. *JAMA Oncol*. 1 juin 2017;3(6):810.
4. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 1 févr 2018;47:2-13.
5. Zhang W, Xiao J, Ma C. Clearance of high-risk HPV infection in Chinese women with normal cervical cytology. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2012;118(1):74-5.
6. Castle PE, Rodríguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M, et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ*. 29 juill 2009;339:b2569.
7. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal Study of Human Papillomavirus Persistence and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2/3: Critical Role of Duration of Infection. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 3 mars 2010;102(5):315-24.
8. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, Anttila A, Segnan N, Vokó Z, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *European Journal of Cancer*. 1 mars 2020;127:207-23.
9. Le programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus - Dépistage du cancer du col de l'utérus. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-programme-national-de-depistage>
10. recommandation HAS, Evaluation de la recherche des HPV en dépistage primaire des lésions pré cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/synthese_hpv.pdf
11. Recommandation INCA 2016, conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico utérine anormale.
12. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 28 juill 2016;354:i3633.

13. Brie C, Turck M, Cheret A, Morello R, Benoist G, Dreyfus M. Étude cas-témoin des conséquences obstétricales de la conisation. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1 févr 2016;45(2):192-7.
14. Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X, Wei H, et al. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. janv 2019;39(1):74-81.
15. Madar H, Boutet G, Gomer H, Gomes L, Vermeille M, Vigier J, et al. Abstention et surveillance des CIN2 : une alternative à la conisation ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1 mai 2015;44(5):483.
16. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for Frequent Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia-Grade 2. *Obstet Gynecol*. janv 2009;113(1):18-25.
17. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, et al. Incidence, Duration, and Determinants of Cervical Human Papillomavirus Infection in a Cohort of Colombian Women with Normal Cytological Results. *The Journal of Infectious Diseases*. 15 déc 2004;190(12):2077-87.
18. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst*. 18 sept 2002;94(18):1406-14.
19. Koeneman MM, Hendriks N, Kooreman LF, Winkens B, Kruitwagen RF, Kruse AJ. Prognostic factors for spontaneous regression of high-risk human papillomavirus-positive cervical intra-epithelial neoplasia grade 2. *International Journal of Gynecologic Cancer [Internet]*. 1 juill 2019 [cité 29 juill 2021];29(6). Disponible sur: <https://ijgc.bmj.com/content/29/6/1003>
20. Brun J-L, Letoffet D, Marty M, Griffier R, Ah-Kit X, Garrigue I. Factors predicting the spontaneous regression of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2). *Arch Gynecol Obstet*. 1 avr 2021;303(4):1065-73.
21. Godfrey MAL, Nikolopoulos M, Garner JE, Adib TR, Mukhopadhyay D, Rains JS, et al. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) in women under 30 years of age: A cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1 sept 2018;228:267-73.
22. 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*. 2020;127(6):729-36.
23. Salvadó A, Miralpeix E, Solé-Sedeno JM, Kanjou N, Lloveras B, Duran X, et al. Predictor factors for conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: Cytology and HPV genotyping. *Gynecologic Oncology*. 1 sept 2021;162(3):569-74.
24. Discacciati MG, Souza CAS de, 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 and Gynecology and Reproductive Biology*. 1 avr 2011;155(2):204-8.

25. Pragout D, Laurence V, Baffet H, Raccach-Tebeka B, Rousset-Jablonski C. Contraception et cancer. *RPC Contraception CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 1 déc 2018;46(12):834-44.
26. Oh HY, Kim MK, Seo S-S, Lee J-K. Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use With Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women. *J Epidemiol*. 2016;26(1):22-9.
27. 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 Epidemiol*. août 2018;55:162-9.
28. Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer*. déc 2000;83(11):1565-72.
29. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 15 mars 2006;118(6):1481-95.
30. Stoler MH, Schiffman M, for the Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance–Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver Reproducibility of Cervical Cytologic and Histologic Interpretations Realistic Estimates From the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*. 21 mars 2001;285(11):1500-5.
31. 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. *Journal of Clinical Pathology*. 1 janv 1995;48(1):59-60.
32. 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. *Journal of Clinical Pathology*. 1 oct 1996;49(10):833-5.
33. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 1 mai 2009;35(3):210-20.
34. Bogani G, Serati M, Maggiore ULR, Ditto A, Gardella B, Ferrero S, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women who had vaccination against HPV. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;147(2):233-7.
35. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1 oct 2020;383(14):1340-8.

36. Sand FL, Munk C, Frederiksen K, Junge J, Iftner T, Dehlendorff C, et al. Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types. *International Journal of Cancer*. 2019;144(8):1975-82.

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patientes (n=98)

*ASCUS et LIEBG

**≤ 2 quadrants

Caractéristiques	Valeur
Age (ans) moyenne ± écart type	26 ± 2,5
Grossesse en cours n/N (%)	15/98 (15 %)
Indication de la colposcopie initiale , n/N (%)	
Frottis anormal	88/96 (92 %)
Anomalie clinique	2/96 (2 %)
Surveillance d'une LIEBG	5/96 (5 %)
Test HPV positif	1/96 (1 %)
Anomalies cytologiques mineures* n/N(%)	63/87 (73 %)
Tabagisme, n/N (%)	45/82 (55 %)
Contraception, n/N (%)	48/74 (65 %)
Pilule œstroprogestative	30/48 (62 %)
Pilule progestative	7/48 (14 %)
DIU	11/48 (23 %)
Traitement immunosuppresseur, n/N (%)	6 /97 (6 %)
Impression colposcopique TAG1, n/N (%)	43/90 (48 %)
Petite lésion, n/N (%)**	69/86 (80 %)

Tableau 2 : Facteurs prédictifs de guérison et de régression spontanées des LIEHG

*DIU cuivre, DIU au LEVONORGESTREL, contraception orale

**ASC-US ou LIEBG

† ≤ 2 quadrants

Caractéristiques initiales	Guérison ou régression n/N (taux à 2 ans)	Hazard Ratio (IC 95%)	P
Tabagisme	16/45 (36%)	0,85 (0,41-1,76)	0,67
Contraception*	23/48 (53.1%)	2,23 (0,83-6)	0,11
Grossesse en cours	3/15 (39.1%)	0,74 (0,23-2,4)	0,624
Anomalies cytologiques mineures**	29/63 (50.6%)	3,4 (1,02-11,05)	0,047
Petite lésion†	28/69 (50.8%)	1,1 (0,5-2,5)	0,82
Impression colposcopique TAG1	20/43 (59.6%)	2,3 (1,1-4,7)	0,027