



HAL
open science

Recherche des facteurs de risque de développer une lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade ou un cancer du col de l'utérus chez des patientes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin : étude cas témoins réalisée au CHU d'Amiens

Clémence Dujardin

► **To cite this version:**

Clémence Dujardin. Recherche des facteurs de risque de développer une lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade ou un cancer du col de l'utérus chez des patientes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin : étude cas témoins réalisée au CHU d'Amiens. Gynécologie et obstétrique. 2021. dumas-03586879

HAL Id: dumas-03586879

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03586879v1>

Submitted on 3 Oct 2022

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.



UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS



THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Année 2021

Thèse n° 2021 – 228

Spécialité : Gynécologie-Obstétrique

RECHERCHE DES FACTEURS DE RISQUE DE DEVELOPPER UNE LESION
HISTOLOGIQUE MALPIGHIENNE INTRA-EPITHELIALE DE HAUT
GRADE OU UN CANCER DU COL DE L'UTERUS CHEZ DES PATIENTES
ATTEINTES D'UNE MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE
L'INTESTIN

ETUDE CAS TEMOINS REALISEE AU CHU D'AMIENS

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2021

par

DUJARDIN Clémence

Née le 10 décembre 1991, à Amiens

Président du jury : Monsieur le Professeur Gondry Jean
Membres du jury : Monsieur le Professeur Chatelain Denis
Madame le Docteur Turpin Justine
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Foulon Arthur

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Jean GONDRY

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Gynécologie et Obstétrique)

Chef du Service de Gynécologie - Obstétrique - Orthogénie du CHU d'Amiens

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Je vous remercie également pour vos cours dispensés depuis mon externat et pour ces quatre années de formation en gynécologie-obstétrique.

J'espère être digne de vos enseignements. Soyez assuré de mon plus grand respect.

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Anatomie et Cytologie pathologiques)

Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse et d'y apporter votre expertise.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Justine TURPIN

Praticien Hospitalier

(Hépatologie - Gastroentérologie)

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Foulon Arthur

Praticien Hospitalier Universitaire

(Gynécologie et Obstétrique)

Je te remercie de m'avoir accompagné tout au long de ce travail.

Merci pour ta disponibilité, ton écoute et ton enseignement tout au long de mon internat.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

REMERCIEMENTS A MA FAMILLE, AMIS ET COLLEGUES

A ma famille,

A mes parents, merci pour tout ce que vous m'apportez depuis mon enfance, pour votre soutien constant et vos encouragements et merci pour votre amour inconditionnel.

A ma petite sœur, déjà si grande. Je suis si fière de la femme que tu es devenue. Merci de m'aimer et de me soutenir comme tu le fais toujours et merci pour tes judicieux conseils notamment pour la rédaction de ce travail.

A mon beau frère, mon préféré ! merci pour ces bons moments passés ensemble, merci de rendre ma sœur heureuse.

A Loulou, Gaëlle, Léandre et Augustin, je suis si fière de la superbe famille que vous faites. Merci pour tous ces moments précieux en famille et pour tous ceux à venir...

A ma grand-mère, merci pour tous ces moments partagés à deux et en famille d'une richesse infinie.

A mon grand père, merci pour ta curiosité sans limites.

A ma tante Geneviève, ma marraine, il paraît qu'on ne fait pas médecine par hasard...J'aurai tant aimé que tu sois la ...

A mes grands parents, oncles et tantes, cousins et cousines, merci pour les bons moments passés ensemble et tous ceux à venir.

A ma belle famille, merci pour ces moments chaleureux et merci pour votre soutien.

A toi, Antoine, que j'aime de tout mon cœur, merci pour ton soutien et ton amour. Sache que je suis fière du médecin que tu vas devenir.

A mes amies,

A Julie, merci pour toutes ces merveilleuses années passées ensemble. Tu es une précieuse amie.

A Caroline et Juliette, je suis heureuse de vous compter parmi mes amies les plus chères, merci pour tous ces moments passés ensemble depuis le lycée.

A Justine, merci pour toutes nos discussions interminables sur la vie...

A Juliette, ma super coloc', merci pour cette année de folie, et pour toutes les autres. Je suis si fière de toi !

A Camille, Mathilde, Gaëlle, et Faustine, merci pour tous ces moments studieux passés ensemble et pour tous les autres ! a quand notre prochain week-end ?

A Fred, quel bonheur de t'avoir retrouvé en première année de médecine. Je n'oublierai jamais cette année de folie. Te retrouver est toujours un grand bonheur.

A Joséphine, merci pour toutes ces années d'amitié et merci pour tes conseils pour la rédaction de ce travail.

A Mathilde, que de bons souvenirs de P1 et bien d'autres ...

A mes collègues, et amis

A Marie Laure et Marjolaine, merci pour tous ces moments partagés ensemble, merci pour votre soutien, vous êtes de véritables amies.

A Betty, Inès, Hélène, Julie et Perrine, « les poupoules », merci pour tous ces moments passés ensemble en stage et en dehors !

A Léa, travailler à tes cotés a été un réel plaisir !

Aux co-internes avec qui j'ai travaillé et qui sont pour certains devenu de véritables amis : Flavio, Ambre, Sophie, Amaury, Pierre, François, Caroline, Lucie, Imane, Eloïse, Lise, Julie, Pierre, Coraline, Robin...

A tous les médecins qui ont eu la patience de me former en gynécologie obstétrique et dans d'autres spécialités...

A toute l'équipe du service de gynécologie-obstétrique du CHU d'Amiens, de Beauvais et de St Quentin et aux équipes de chirurgie viscérale du CHAM et de Creil.

Et à toutes les personnes que j'ai pu oublier....

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY	2
REMERCIEMENTS A MA FAMILLE, AMIS ET COLLEGUES	6
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX.....	10
ABREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION	13
1. Le cancer du col de l'utérus	13
1.1. Epidémiologie et physiopathologie	13
1.2. Prévention	14
1.3. Patientes immunodéprimées	15
2. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	17
2.1. Epidémiologie.....	17
2.2. Physiopathologie et diagnostic	17
2.3. Traitements	18
2.4. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et cancers	19
3. Rationnel et objectifs de l'étude.....	20
MATERIEL ET METHODES	21
1. Type d'étude	21
2. Population	21
3. Recueil de données	22
4. Appariement	23
5. Analyses statistiques.....	23
6. Approbation éthique	23

RESULTATS	24
1. Population	24
2. Caractéristiques de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin	26
3. Exposition aux immunosuppresseurs	29
4. Evaluation de la récurrence.....	31
5. Evaluation du comportement de dépistage.....	32
DISCUSSION	33
1. Caractéristiques de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin	33
2. Immunosuppresseurs	34
3. Forces et limites de l'étude	35
4. Vaccination	36
5. Risque de récurrence.....	36
6. Comportement de dépistage.....	37
CONCLUSION	38
ANNEXES	39
1. Liste de la classification commune des actes médicaux	39
2. Localisation de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin selon la Classification de Montreal	40
BIBLIOGRAPHIE	41

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour l'incidence cumulée de la dysplasie cervicale de haut grade et du cancer du col de l'utérus

Figure 2 : Diagramme de flux de la population de l'étude

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

Tableau 2 : Histologie des cas

Tableau 3 : Facteurs prédictifs de LIEHG ou de cancer du col de l'utérus pour les patientes atteintes d'une MICI.

Tableau 4 : Stratification sur le type de MICI : (A) : RCH, (B) : MC

Tableau 5 : Exposition aux immunosuppresseurs

Tableau 6 : Evaluation de la récurrence

ABBREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AZT : Azathioprine

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COP : Contraception Oestroprogestative

DIM : Département d'Information Médicale

DRCI : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

ECCO : European Crohn's and Colitis Organization

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV : Human Papillomavirus

HPV-BR : HPV à Bas Risque

HPV-HR : HPV à Haut Risque

IC 95 % : Intervalle de Confiance à 95 %

IL : Interleukine

IPVS : International Papillomavirus Society

IS : Immunosuppresseur

JAK : Janus Kinase

LIEBG : Lésion histologique malpighienne Intraépithéliale de Bas Grade

LIEHG : Lésion histologique malpighienne Intraépithéliale de Haut Grade

MC : Maladie de Crohn

MIC : Maladie Inflammatoire Chronique

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MTX : Méthotrexate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

PCU : Prélèvement cervico utérin

RCH : Rectocolite Hémorragique

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

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

1. LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

1.1. EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Le cancer du col de l'utérus est le 12^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme en France. Chaque année, près de 3 000 femmes développent un cancer du col de l'utérus et 1 000 femmes en meurent (1). La survie nette standardisée à 5 ans est de 63 % (1). Quatre-vingts à 90 % des cancers du col sont des carcinomes épidermoïdes.

Le cancer du col de l'utérus est attribuable à une infection persistante par un papillomavirus humain (HPV). Il s'agit d'un petit virus à Acide Désoxyribonucléique (ADN) circulaire double brin, dont plus de 200 génotypes sont actuellement connus (2). Les HPV infectent les épithéliums avec un tropisme cutanéomuqueux. Ils se répartissent en 2 groupes : les HPV à bas risque (HPV-BR), associés au développement de lésions bénignes à type de condylomes génitaux et les HPV à « haut risque » (HPV-HR), susceptibles d'induire des lésions précancéreuses et cancéreuses (3).

Il s'agit d'une infection très fréquente, transmissible par contact sexuel. Environ 8 femmes sur 10 sont exposées à ces virus au cours de leur vie. Dans 60 % des cas, l'infection a lieu au début de la vie sexuelle (4).

Les infections persistantes peuvent conduire au développement de lésions histologiques malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LIEBG) qui régressent le plus souvent spontanément suite à la clairance virale. Dans 10 à 15 % des cas, l'infection persiste et les lésions de bas grade progressent vers des lésions histologiques malpighiennes intraépithéliales de haut grade (LIEHG) considérées comme des lésions précancéreuses. Bien qu'une fraction (de l'ordre de 30 %) des LIEHG puisse régresser spontanément, leur risque d'évolution vers un cancer invasif justifie une prise en charge par un traitement chirurgical adapté (5).

En France et en Europe, les cancers du col de l'utérus sont causés dans près de trois quarts des cas par les HPV 16 et 18 (6). Ces HPV-HR sont aussi les principaux HPV responsables d'autres cancers plus rares de la région ano-génitale chez la femme (cancer du vagin, de la vulve), chez l'homme (cancer du pénis), du cancer de l'anus et de certains cancers de la sphère oro-pharyngée (5).

Tous les cofacteurs favorisant le contage HPV et/ou limitant la clairance de ce dernier ou favorisant sa progression constituent des risques de cancer du col. L'immunodépression en diminuant la clairance virale est à risque plus élevé de lésions HPV induites, de dysplasies et de cancers (3).

1.2. PREVENTION

La prévention du cancer du col de l'utérus ou des autres maladies liées à l'HPV sont une priorité de santé publique (7).

Il existe deux stratégies de prévention du cancer du col de l'utérus :

- La prévention primaire : la vaccination, recommandée depuis 2007 à toutes les jeunes filles et depuis janvier 2021, à tous les garçons de 11 à 14 ans, avec un rattrapage vaccinal possible entre 15 et 19 ans (8).
- La prévention secondaire : le dépistage des lésions précancéreuses par prélèvement cervico-utérin (PCU), recommandé à toutes les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans. Pour les femmes âgées de 25 à 29 ans, une cytologie tous les 3 ans après deux cytologies normales réalisées à un an d'intervalle est recommandée. Pour les femmes âgées de 30 à 65 ans, la Haute Autorité de Santé (HAS) a fait évoluer les modalités de dépistage en 2019 et recommande la réalisation d'un test HPV-HR tous les 5 ans, dès lors que le résultat du test est négatif. Cette stratégie a une meilleure sensibilité que le dépistage par cytologie seule (9).

Depuis 2018, le dépistage du cancer du col de l'utérus s'inscrit dans le cadre d'un programme national organisé (1). L'objectif est d'atteindre 80 % de taux de couverture dans la population cible. Il concerne les femmes asymptomatiques, de 25 à 65 ans inclus, n'ayant pas d'antécédent d'hystérectomie totale ou de traitement conservateur du col de l'utérus pour une lésion précancéreuse ou cancéreuse du col de l'utérus.

1.3. PATIENTES IMMUNODEPRIMEES

Chez les immunodéprimées, la recherche virale n'est pas pertinente pour le dépistage au même titre que les patientes de moins de 30 ans car le portage HPV est banal. Il faut rechercher les LIEHG et les cancers afin de les traiter tout en limitant le traitement des LIEBG qui récidivent fréquemment. Une cytologie annuelle est recommandée et en cas d'anomalies cytologiques, une colposcopie est d'emblée proposée (10).

Les patientes immunodéprimées infectées par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), sous traitement immunosuppresseur, greffées ou ayant une immunodépression constitutionnelle présentent un risque majoré de cancer du col de l'utérus et nécessitent ce suivi particulier (cytologie annuelle) mais ne sont pas exclues de la population cible du programme national organisé (1). Les patientes atteintes de maladies inflammatoires systémiques ne font pas l'objet de recommandations particulières en France. Or, chez ces patientes, une étude de cohorte a révélé un risque plus élevé de dysplasie cervicale de haut grade et de cancer du col de l'utérus (Figure 1) (11).

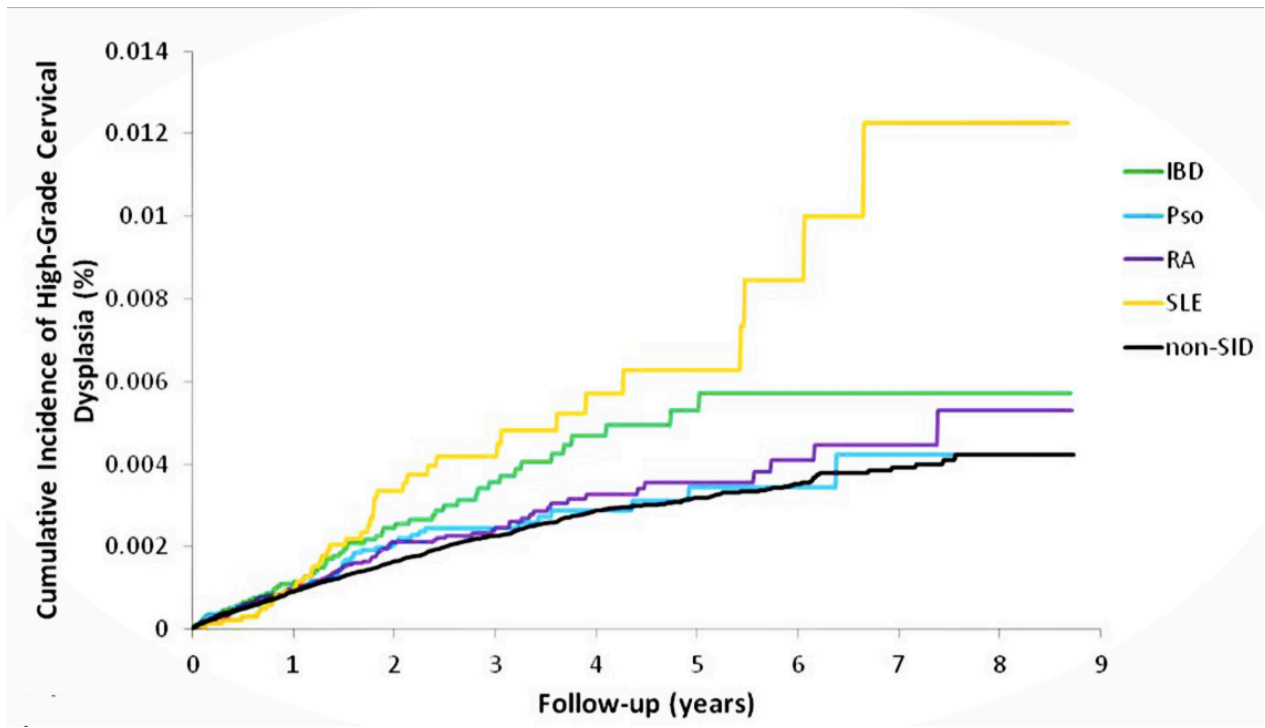


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier pour l'incidence cumulée de la dysplasie cervicale de haut grade et du cancer du col de l'utérus.

Abréviations : IBD : Maladies inflammatoires chroniques intestinales ; Pso : Psoriasis ; RA : polyarthrite rhumatoïde ; SLE : lupus érythémateux systémique ; SID : maladie inflammatoire systémique

L'International Papillomavirus Society (IPVS) a constaté que la vaccination était sans risque chez les immunodéprimés. Cette même société estime qu'il y a un bénéfice à la vaccination chez les immunodéprimés en particulier si la vaccination est réalisée à l'âge recommandé et surtout avant le statut d'immunosuppression. Lorsque l'immunodéficience est présente au moment de la vaccination, 3 doses sont conseillées. Les titres d'anticorps en réponse à la vaccination sont souvent inférieurs à ceux des personnes immunocompétentes. Cependant, la pertinence clinique de ces dosages est encore inconnue (12).

2. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

2.1. EPIDEMIOLOGIE

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Les MICI sont le plus souvent diagnostiquées entre 20 et 30 ans mais peuvent être diagnostiquées à tout âge. Leur fréquence varie considérablement d'un pays à l'autre, les incidences les plus importantes étant retrouvées dans les pays industrialisés, notamment en Europe du Nord-Ouest et aux Etats-Unis (13).

En 2018, on dénombre en France 233 600 personnes prises en charge pour une MICI, dont 55 % de femmes (14). Cela concerne 15 400 femmes dans la région Hauts – de – France.

2.2. PHYSIOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC

Ce sont des maladies dont la physiopathologie est complexe et encore imparfaitement élucidée. Cependant, des progrès ont été effectués dans ce domaine avec l'hypothèse que les MICI seraient liées à une réponse immunitaire inappropriée, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés (15), en réponse à une interaction complexe entre des facteurs environnementaux tels que le tabagisme actif, des agents microbiens (16) et le système immunitaire intestinal. Environ 10 % des patients atteints ont des antécédents familiaux de MICI (17). Parmi les agents environnementaux, le tabac est un facteur de risque de la MC et un facteur protecteur de la RCH.

La réaction inflammatoire intestinale dérégulée occasionne des lésions anatomiques et des symptômes.

Les MICI sont des maladies chroniques, évoluant par poussées inflammatoires, de durée et de fréquence extrêmement variables selon les patients, alternant avec des phases de rémission. Elles se distinguent par la localisation et la nature de l'inflammation dans le tube digestif, les complications, les facteurs de risque, les symptômes, ou encore les réponses aux traitements. Dans la MC, l'inflammation peut toucher tous les segments du tube digestif (de la bouche à l'anus), mais se localise le plus souvent au niveau du grêle et touche fréquemment l'iléon terminal, avec ou sans atteinte colique. On peut retrouver aussi des lésions ano-périnéales (fissure, fistule ou abcès) et il est estimé qu'environ deux tiers des patients présentent une

atteinte périnéale. Le diagnostic doit être évoqué chez un sujet jeune devant des symptômes digestifs prolongés associés à une altération de l'état général et à un syndrome inflammatoire. Dans la RCH, l'inflammation affecte le rectum et le colon, de façon continue et rétrograde. Le diagnostic doit être évoqué devant une diarrhée glairo-sanglante. La distinction entre une RCH et une forme colique de MC peut être difficile. Ces formes sont dénommées « colites inclassées ». La confirmation du diagnostic repose sur un faisceau d'arguments endoscopiques, histologiques, biologiques et radiologiques. Jusqu'à 40 % des patients ayant une MICI développent des manifestations extra digestives (uvéite, aphtose buccale, arthrites, érythème noueux, pyoderma gangrenosum) ou des maladies inflammatoires chroniques (MIC) associées comme la spondylarthropathie ou la cholangite sclérosante primitive. Ces maladies induisent une morbidité élevée qui altère la qualité de vie des malades, en raison de leur survenue à un âge précoce dans la vie et de leur chronicité. Le choix du traitement dépend de la sévérité et de la fréquence des poussées, de la localisation des lésions et de la réponse et tolérance aux traitements reçus.

2.3. TRAITEMENTS

Les traitements immunosuppresseurs sont une des pierres angulaires de la prise en charge thérapeutique. Leur introduction se fait de plus en plus précocement après le diagnostic, ce qui induit une exposition prolongée.

Les thiopurines (la 6-mercaptopurine et l'azathioprine (AZT)) et le méthotrexate (MTX) sont utilisés en traitement de fond, préventif des rechutes, généralement en deuxième ligne après échec des dérivés salicylés, en cas de cortico-dépendance ou parfois d'emblée dans les formes graves.

Concernant les biothérapies, 5 sont actuellement disponibles en France pour le traitement des MICI : 3 anti-Tumor Necrosis Factor α (anti-TNF α) (infliximab, adalimumab et golimumab), une anti-intégrine (védolizumab) et un anti Interleukine (IL) 12/23 (ustekinumab).

Les anti-TNF α sont aujourd'hui la première ligne de biothérapie dans la MC et la RCH, pour lesquelles ils ont une efficacité et une tolérance comparables. L'infliximab est une molécule chimérique (souris à 25 % et humain à 75 %) administrée par voie intraveineuse et sous cutanée contrairement à l'adalimumab et au golimumab qui sont intégralement humains et administrés

par voie sous cutanée. Toutes ces molécules présentent une perte d'efficacité secondaire liée en partie à une immunisation. L'infliximab est à privilégier en cas de lésions ano-périnéales et surtout en cas de colite aigue grave (18).

Les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) sont des nouvelles petites molécules administrées par voie orale qui semblent prometteuses dans le traitement des MICI. Seul le tofacitinib a l'AMM en France dans le traitement de la RCH.

Une association d'immunosuppresseurs peut être utilisée pour les formes sévères, en cas d'échec de la monothérapie ou d'emblée en combothérapie pour prévenir d'une immunisation notamment avec l'infliximab (19).

En France, plus de 30 % des patients atteints de RCH et 60 % des patients atteints de MC sont exposés ou ont été exposés aux thiopurines ou anti-TNF α 5 ans après le diagnostic (20).

Ces traitements sont associés à un sur-risque d'infections sévères et de certains cancers, faisant discuter leur balance bénéfice–risque à chaque temps de la prise en charge (21).

L'incidence de la chirurgie a nettement diminué depuis l'introduction des traitements immunosuppresseurs et la généralisation des biothérapies. Le risque de chirurgie dans les 10 ans est passé de 40-50 % à 20-30 % à l'ère des biothérapies (22,23). La chirurgie est habituellement réservée aux complications ne pouvant pas être traitées médicalement (sténoses, perforations, abcès), aux patients réfractaires aux traitements médicaux ou lorsqu'il existe un risque de cancer (22). La chirurgie guérit la RCH (coloproctectomie totale) et peut suspendre le cours de la MC pendant un temps variable mais il s'agit d'une chirurgie à risque chez ces malades souvent dénutris, sous immunosuppresseurs et avec un intestin très inflammatoire (24).

2.4. MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN ET CANCERS

Les cancers de l'intestin sont reconnus comme une complication à long terme des MICI, probablement en raison d'une inflammation chronique de l'intestin (25). Les résultats de plusieurs études suggèrent que les patients atteints d'une MICI courent un risque accru de cancers extra-intestinaux d'autant plus avec l'utilisation d'agents immunosuppresseurs (26).

La relation entre les MICI et le cancer du col de l'utérus a été rapportée pour la première fois en 1994 (27). Le risque de développer une lésion intra épithéliale ou un cancer du col de l'utérus chez des patientes atteintes d'une MICI a été étudié dans plusieurs études, dont certaines rapportent une incidence accrue d'anomalies cervicales (28–31) alors que d'autres n'ont pas trouvé d'incidence significativement plus élevée chez les femmes atteintes d'une MICI (11,32–34). La plupart de ces études utilisent les résultats de la cytologie cervicale comme critère de jugement, et peu se basent sur l'histologie.

Une étude récente de 2021 a retrouvé un taux d'incidence de dysplasie de haut grade ou de cancer du col de l'utérus 1,66 fois plus élevé dans leur cohorte de patientes MICI que dans leur cohorte issue de la population générale (35).

3. RATIONNEL ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risque de lésions intra-épithéliales cervicales chez les patientes atteintes de MICI (36). Les études sur les médicaments immunosuppresseurs en tant que facteur de risque affichent des résultats discordants.

Concernant le dépistage des lésions précancéreuses, la directive actuelle de l'European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) recommande une approche de dépistage intensif chez les femmes MICI (37) et les directives américaines recommandent un dépistage intensif uniquement chez les femmes MICI utilisant des médicaments immunosuppresseurs (24,25). En France, il n'y a pas de recommandation spécifique pour le dépistage des patientes atteintes d'une MICI mais une cytologie annuelle est recommandée pour les patientes sous immunosuppresseurs (10).

L'objectif de notre étude était d'évaluer les facteurs de risque de LIEHG ou de cancer du col de l'utérus chez les patientes atteintes d'une MICI (évaluer notamment l'influence des caractéristiques de la MICI et l'exposition aux immunosuppresseurs).

Les objectifs secondaires concernaient l'évaluation de la récurrence après prise en charge des LIEHG et l'évaluation du comportement de dépistage des professionnels de santé.

MATERIEL ET METHODES

1. TYPE D'ETUDE

Nous avons mené une étude épidémiologique analytique, rétrospective de type cas-témoins sur les facteurs de risque de développer une LIEHG ou un cancer du col de l'utérus chez des patientes atteintes d'une MICI (MC ou RCH), au sein du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Amiens (région Hauts –de –France).

L'extraction des patientes concernées a été faite entre le 1^{er} janvier 2011 et le 24 juin 2021 par le Département d'Information Médicale (DIM).

Les critères d'extraction étaient :

- au moins une consultation ou une hospitalisation en gastro-entérologie
- et au moins un des deux critères suivant :
 - o un acte de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) correspondant à un geste sur le col (identifié par la liste CCAM du tableau en Annexe 1),
 - o ou une fiche de réunion de concertation pluridisciplinaire tracée dans le dossier médical informatisé pour un cancer du col de l'utérus.

2. POPULATION

Les critères d'inclusion retenus concernaient :

- *Pour les cas* : les femmes de tout âge atteintes d'une MICI ayant présenté une LIEHG ou un cancer du col de l'utérus,
- *Pour les témoins* : les femmes de tout âge atteintes d'une MICI ayant présenté un PCU normal (cytologie ou test HPV) ou une cytologie pathologique avec histologie normale ou de bas grade.

Les critères d'exclusion concernaient un PCU réalisé avant le diagnostic de MICI et l'antécédent d'hystérectomie pour pathologie bénigne.

3. RECUEIL DE DONNEES

Le logiciel DxCare (support informatique du dossier médical intégralement informatisé au CHU d'Amiens) a constitué le support du recueil des données.

Les variables recueillies dans le dossier médical étaient :

- l'âge, le tabagisme actif, la parité, le type de contraception, la vaccination contre HPV
- les caractéristiques de la MICI :
 - o le type de MICI : MC ou RCH,
 - o l'âge du diagnostic de la MICI,
 - o la localisation de la MICI selon la classification de Montreal (Annexe 2),
 - o les maladies inflammatoires chroniques (MIC) associées (la spondylarthropathie ou la cholangite sclérosante primitive),
 - o les antécédents d'intervention chirurgicale et les antécédents de résection intestinale.
- la prise d'immunosuppresseur au moment de l'examen cervical :
 - o le type d'immunosuppresseur : azathioprine, méthotrexate ou biothérapie,
 - o la durée de prise du dernier immunosuppresseur et la durée totale de prise d'immunosuppresseurs en années.
- concernant les *cas* :
 - o l'âge et la date du diagnostic de la LIEHG ou du cancer du col de l'utérus, ainsi que la date et le prélèvement cervico vaginal ayant conduit au diagnostic,
 - o Le traitement réalisé et les PCU réalisés après le traitement.
- concernant les *témoins* :
 - o l'âge et la date du dernier examen cervical disponible dans le dossier (cytologie, test HPV ou biopsie).

4. APPARIEMENT

Chacun des 18 cas a été apparié à 4 témoins selon :

- le type de MICI : MC ou RCH,
- l'âge du diagnostic de la LIEHG ou du cancer pour les cas et sur l'âge du dernier examen réalisé sur le col pour les témoins,
- le tabagisme actif,
- la parité (multipare si supérieur ou égale à 3 accouchements).

5. ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 25.0. L'appariement a été fait avec la méthode des plus proches voisins. Les variables quantitatives ont été présentées avec leur moyenne et écart type et les variables qualitatives avec les effectifs et pourcentages. Si les conditions d'application des tests paramétriques étaient remplies, les tests utilisés étaient le test T de Student pour les variables quantitatives et le test du Chi² de Pearson pour les variables qualitatives. Sinon, on a utilisé le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives et le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Les p valeurs sont considérées comme significatives au seuil de 5 %. Les variables dichotomiques ont fait l'objet d'un rapport de cote dont l'intervalle de confiance à 95 % a été calculé. Les variables quantitatives suivantes : âge moyen au diagnostic de la MICI, durée de la MICI, durée de l'immunosuppresseur au total et durée du dernier immunosuppresseur, ont été forcées dans un modèle de régression logistique multivariée.

6. APPROBATION ETHIQUE

Cette étude a été approuvée par la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI).

RESULTATS

1. POPULATION

Après extraction des données, 2291 dossiers de patientes ont été analysés. Seules 164 patientes avaient consulté en gastro-entérologie pour une MICI (131 patientes atteintes d'une MC et 33 patientes atteintes d'une RCH) (Figure 2).

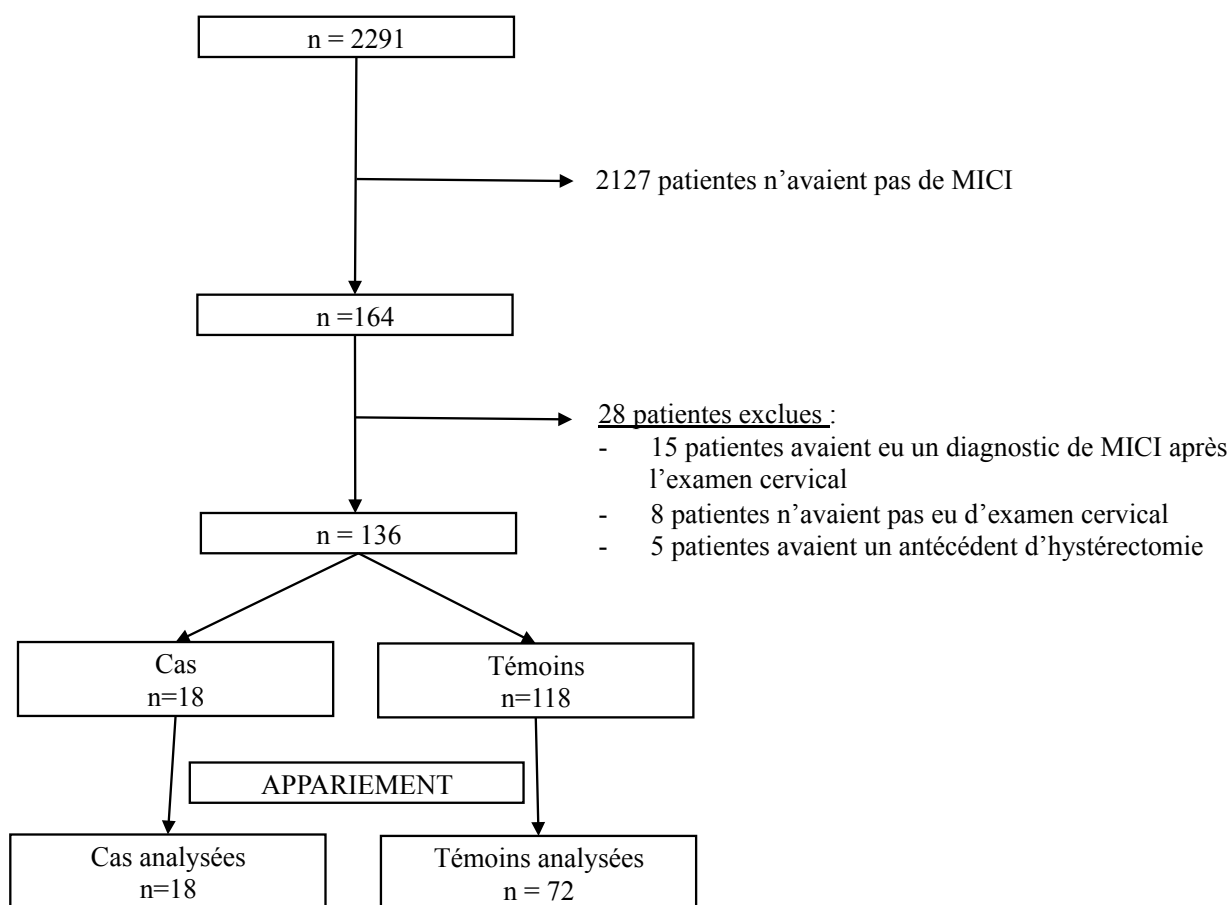


Figure 2 : Diagramme de flux de la population de l'étude.

Vingt huit patientes ont été exclues et chaque cas a été apparié à 4 témoins. L'étude comprenait donc 90 patientes : 18 dans le groupe cas et 72 dans le groupe témoins.

Comme attendu, les deux groupes étaient comparables sur les critères d'appariement (le type de MICI, l'âge du dernier examen cervical, le tabagisme actif et la multiparité) mais également sur la contraception (notamment oestroprogestative (COP)). Parmi les 18 cas, on comptait 13 MC et 5 RCH ; et chez les témoins : 52 MC et 20 RCH. L'âge moyen au diagnostic de la LIEHG ou du cancer du col de l'utérus était de $38,2 \pm 9,3$ ans chez les cas et l'âge moyen du dernier examen cervical disponible dans le dossier des témoins était de $41,2 \pm 12,6$ ans. Les données générales concernant nos populations sont présentées dans le tableau 1.

	CAS N = 18 n,(%)	TEMOINS N = 72 n,(%)	<i>p</i>
Type de MICI			<i>1</i>
<i>MC</i>	13 (72)	52 (72)	
<i>RCH</i>	5 (28)	20 (28)	
Age moyen de l'examen cervical, <i>années ± ET</i>	$38,2 \pm 9,3$	$41,2 \pm 12,6$	<i>0,3</i>
[20,32]	6 (33)	21 (29)	<i>0,9</i>
[32,39]	6 (33)	20 (28)	
[39,51]	3 (17)	14 (19)	
[51,72]	3 (17)	17 (24)	
Tabagisme	14 (78)	46 (64)	<i>0,4</i>
Multiparité	5 (28)	16 (22)	<i>0,9</i>
Vaccination			<i>1</i>
<i>Non</i>	15 (83)	54 (75)	
<i>Oui</i>	0 (0)	1 (1)	
<i>NC</i>	3 (17)	17 (24)	
Contraception			<i>0,6</i>
<i>Aucune</i>	6 (33)	37 (51)	
<i>Oestroprogestatifs</i>	1 (6)	5 (7)	
<i>Macroprogestatifs</i>	0 (0)	2 (3)	
<i>Microprogestatifs</i>	3 (17)	9 (13)	
<i>Implant</i>	2 (11)	2 (3)	
<i>DIU hormonal</i>	2 (11)	8 (11)	
<i>DIU cuivre</i>	0 (0)	5 (7)	
<i>Ligature tubaire</i>	1 (6)	2 (3)	
<i>NC</i>	3 (17)	2 (3)	

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée.

Abréviations : DIU : Dispositif Intra-Utérin ; ET : Ecart Type ; MC : Maladie de Crohn ; NC : Non Connu ; RCH : Rectocolite Hémorragique

Parmi les cas, 16 patientes présentaient une LIEHG et 2 patientes un cancer du col de l'utérus (de type carcinome épidermoïde) (Tableau 2). Chez les témoins, il y avait 65 PCU normaux (60 cytologies et 5 tests HPV négatifs) ; 6 cytologies anormales et une LIEBG à la biopsie issue d'une patiente atteinte d'une MC.

	RCH N = 5 n,(%)	MC N = 13 n,(%)	Total N = 18 n,(%)
LIEHG	5 (100)	11 (85)	16 (89)
Cancer	0 (0)	2 (15)	2 (11)

Tableau 2 : Histologie des cas.

Abréviations : LIEHG : Lésion histologique malpighienne Intraépithéliale de Haut Grade ; MC : Maladie de Crohn; RCH : Rectocolite Hémorragique

2. CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE L'INTESTIN

Dans notre étude, nous avons recherché les facteurs prédictifs de développer une LIEHG ou un cancer du col de l'utérus. Nous avons constaté que les patientes chez qui le diagnostic de la MICI est fait plus jeune (surtout pour les femmes de moins de 20 ans au diagnostic) semblaient plus à risque mais de façon non significative (Tableau 3). Concernant la localisation de la maladie, les localisations L4 (ou L1-L3+ L4) ou P (ou L1-3+P) pour la MC et la localisation E3 pour la RCH semblaient plus fréquentes chez les cas que chez les témoins (56 % (10/18) versus 32 % (23/72) ; $p = 0,2$) sans différence significative. Les MIC associées étaient toutes des spondylarthropathies. Il n'y avait pas d'autres différences significatives sur le reste des variables étudiées (Tableau 4).

	CAS N = 18 n,(%)	TEMOINS N = 72 n,(%)	OR [IC 95%]	p
Age moyen au diagnostic de la MICI, <i>années ± ET</i>	24,0 ± 8,9	27,7 ± 11,4	0,99 [0,91-1,08]	0,2
Age du diagnostic < 25 ans	9 (56)	39 (55)		1
Age du diagnostic < 20 ans	5 (31)	12 (17)	2,24 [0,66-7,63]	0,3
Localisation de la MICI				
<i>Montréal L</i>				0,9
L1	3 (19)	14 (21)		
L2	1 (6)	2 (3)		
L3	4 (25)	20 (30)		
L4 ou L1-3 + L4	1 (6)	3 (5)		
P ou L1-3 + P	4 (25)	11 (16)		
<i>Montréal E</i>				0,04
E1	0 (0)	2 (3)		
E2	0 (0)	11 (16)		
E3	3 (19)	4 (6)		
NC	2 (11)	5 (7)		
Localisation multiple de la MICI : >E2 ou >L3	10 (56)	23 (32)		0,2
ATCD chirurgicaux	7 (39)	30 (42)	0,89 [0,31-2,56]	0,8
ATCD de résection intestinale	7 (39)	23 (32)	1,36 [0,47-3,95]	0,6
MIC associée	3 (17)	13 (18)		1
Durée moyenne de la MICI, <i>années ± ET</i>	14,6 ± 10,4	13,4 ± 10,4	1,12 [0,98-1,28]	0,7

Tableau 3 : Facteurs prédictifs de LIEHG ou de cancer du col de l'utérus pour les patientes atteintes d'une MICI.

Abréviations : ATCD : Antécédent ; ET : Ecart Type ; IC 95% : Indice de confiance 95% ; MIC : Maladie Inflammatoire Chronique ; MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin ; OR : Odd Ratio

Nous avons réalisé une analyse en sous groupe sur le type de MICI. Aucun facteur n'est ressorti significatif mais nous avons constaté que la durée de la MC (entre le diagnostic de la MICI et l'examen cervical) était plus importante dans le groupe cas que dans le groupe témoin ($15,8 \pm 10,4$ ans *versus* $13,4 \pm 10$ ans ; $p = 0,5$) sans que cela soit significatif.

A.

	CAS N = 5 n, (%)	TEMOINS N = 20 n, (%)	p
Age moyen au diagnostic de la MICI, <i>années ± ET</i>	30 ± 3	33 ± 14,9	0,7
Age du diagnostic <20 ans	0 (0)	1 (5)	0,7
Durée moyenne de la RCH, <i>années ± ET</i>	9,7 ± 11	13,3 ± 11,6	0,6
MIC associée	1 (20)	1 (5)	0,3

Abréviations : ET : Ecart Type ; MIC : Maladie Inflammatoire Chronique ; MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

B.

	CAS N = 13 n, (%)	TEMOINS N = 52 n, (%)	p
Age moyen au diagnostic de la MICI, <i>années ± ET</i>	22,6 ± 9,4	25,8 ± 9,2	0,3
Age du diagnostic <20 ans	5 (38)	11 (21)	0,2
Durée moyenne de la MC, <i>années ± ET</i>	15,8 ± 10,4	13,4 ± 10	0,5
MIC associée	2 (15)	12 (23)	0,5

Abréviations : ET : Ecart Type ; MIC : Maladie Inflammatoire Chronique ; MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

Tableau 4 : Stratification sur le type de MICI : (A) : RCH, (B) : MC.

3. EXPOSITION AUX IMMUNOSUPPRESSEURS

Dans notre étude, la prise d'immunosuppresseurs n'était pas un facteur prédictif de risque de développer une LIEHG ou un cancer du col utérin. En effet, 50 % (9/18) des cas et 56 % (40/72) des témoins ont été traité avec un ou plusieurs des immunosuppresseurs suivant : azathioprine, méthotrexate, infliximab, adalimumab, golimumab, ustekinumab et vedolizumab. De plus, dans notre étude, ni la durée totale de prise d'immunosuppresseurs (de 9, 9 ± 8 ans pour les cas *versus* 6, 6 ± 5,3 ans pour les témoins ; p= 0,1), ni les thérapies combinées (11 % (2/18) pour les cas *versus* 6 % (4/72) pour les témoins ; p= 0,3) n'étaient des facteurs de risque de LIEHG ou de cancer du col de l'utérus bien que la durée d'exposition était nettement supérieure dans le groupe cas (Tableau 5).

	CAS N = 18 n,(%)	TEMOINS N = 72 n,(%)	OR [IC 95%]	p
Prise d'IS	9 (50)	40 (56)	0,8 [0,28-2,25]	0,9
Type d'IS				0,3
<i>Biothérapies</i>	7 (39)	36 (50)	0,64 [0,22-1,82]	
Anti-TNF α	5 (28)	24 (33)		
<i>infliximab</i>	2	12		
<i>adalimumab</i>	3	8		
<i>golimumab</i>	0	4		
Autres biothérapies	2 (11)	12 (17)		
<i>ustekinumab</i>	1	5		
<i>vedolizumab</i>	1	7		
<i>Autres IS</i>	4 (22)	8 (11)	2,28 [0,6-8,7]	
AZT	3	6		
MTX	1	2		
Thérapie combinée	2 (11)	4 (6)		0,3
<i>Anti-TNFα+AZT</i>	1 (6)	2 (3)		
<i>infliximab+AZT</i>	1	1		
<i>golimumab+infliximab+AZT</i>	0	1		
<i>Anti-TNFα+MTX</i>	1 (6)	2 (3)		
<i>adalimumab+MTX</i>	1	0		
<i>infliximab +MTX</i>	0	2		
Durée moyenne totale IS, <i>années \pm ET</i>	9,9 \pm 8	6,6 \pm 5,3	0,99 [0,77-1,26]	0,1
Durée moyenne du dernier IS, <i>années \pm ET</i>	5,7 \pm 8,3	3,7 \pm 4,5	0,96 [0,78-1,17]	0,3

Tableau 5 : Exposition aux immunosuppresseurs.

Abréviations : AZT : Azathioprine ; ET : Ecart Type ; IS : immunosuppresseur ; MTX : Methotrexate ; OR : Odd Ratio ; TNF α : Tumor Necrosis Factor α

4. EVALUATION DE LA RECIDIVE

Le suivi post thérapeutique des LIEHG du groupe cas était en moyenne de $4,6 \pm 3$ ans. Nous avons mis en évidence une seule récurrence de LIEHG dans le groupe RCH. Il s'agissait d'une patiente qui avait bénéficié d'une conisation non *in sano* ; la lésion post thérapeutique a été diagnostiquée 4 mois après la conisation. La patiente était sous AZT depuis 5 ans et l'immunosuppresseur n'a pas été suspendu lors du diagnostic de LIEHG. Nous avons reporté dans le Tableau 6 le nombre de suspension du traitement immunosuppresseur lors du diagnostic de LIEHG.

	RCH N = 5 n,(%)	MC N = 11 n,(%)
Cytologie avant conisation		
<i>ASC-US</i>	1 (20)	2 (18)
<i>ASC-H</i>	1 (20)	2 (18)
<i>LSIL</i>	0 (0)	3 (27)
<i>HSIL</i>	2 (40)	2 (18)
<i>NC</i>	1 (20)	2 (18)
Conisation		
<i>in sano</i>	2 (40)	9 (82)
<i>non in sano</i>	2 (40)	2 (18)
<i>NC</i>	1 (20)	0 (0)
Récidive		
<i>Pas de récurrences</i>	3 (60)	9 (82)
<i>Nouvelles lésions de HG</i>	1 (20)	0 (0)
<i>NC</i>	1 (20)	2 (18)
Suspension de l'IS	0 (0)	2 (18)

Tableau 6 : Evaluation de la récurrence.

Abréviations : ASC-H : Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL ; ASC-US : Atypical Squamous Cells of Unknown Significance ; HG : Haut Grade ; HSIL : High grade Squamous Intraepithelial Lesion ; LSIL : Low grade Squamous Intraepithelial Lesion ; MC : Maladie de Crohn ; NC : Non Connu ; RCH : Rectocolite Hémorragique

5. EVALUATION DU COMPORTEMENT DE DEPISTAGE

Parmi les 72 témoins de notre étude ; 15 % (11/72) des patientes n'ont pas bénéficié d'un suivi correct ; 11 % (8/72) des patientes n'ont pas eu de cytologie annuelle alors qu'elles étaient sous immunosuppresseurs et 4 % (3/72) des patientes ont eu un test HPV alors qu'elles auraient du bénéficier d'une cytologie étant donné qu'elles étaient sous immunosuppresseurs.

DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons étudié les facteurs de risque de développer une LIEHG ou un cancer du col de l'utérus chez des patientes atteintes d'une MICI suivies au CHU d'Amiens de 2011 à 2021. Aucun facteur de risque n'a été retrouvé. Mais nous avons constaté que l'âge précoce au diagnostic de la MICI, la durée plus longue de la maladie ou encore la localisation étendue de celle-ci étaient plus fréquents parmi les cas. La prise d'immunosuppresseur n'a pas non plus été retrouvée comme étant un facteur de risque. Cependant, la durée plus longue de prise de l'immunosuppresseur, la prise de MTX ou d'AZT ou encore d'une combothérapie semblaient plus importants.

1. CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE L'INTESTIN

Dans notre étude, l'âge jeune au diagnostic de la MICI n'a pas été retrouvé comme étant un facteur de risque de LIEHG ou de cancer du col de l'utérus bien que les patientes du groupe cas avaient une moyenne d'âge au diagnostic de la MICI inférieure de 3,7 ans à celle des témoins. Cependant, dans l'étude de Rungoe et *al.*, l'âge jeune au moment du diagnostic de la MC a été identifié comme un facteur de risque de HSIL (RR=1,3) et de cancer du col de l'utérus (RR=2,7) (38).

La localisation de la MICI en tant que facteur de risque de lésions dysplasiques du col utérin a été peu étudiée. Une étude de 2009 n'a pas retrouvée d'effet de la localisation de la maladie sur le risque de dysplasie cervicale (33). Dans une étude récente de 2021, la localisation L3 ou L4 chez les femmes atteintes de la MC était un facteur de risque de lésion de haut grade ou de cancer du col de l'utérus (35). Dans notre étude aucune localisation de la MICI n'a été retrouvée comme étant un facteur de risque, cependant, nous avons davantage de localisations périnéales dans la MC chez les cas et il n'y avait que des localisations pancoliques pour la RCH chez les cas.

Dans notre étude, la durée de la MICI n'était pas un facteur de risque de LIEHG ou de cancer du col de l'utérus bien que cette durée était supérieure dans le groupe cas, de 2,4 ans dans la MC. Ceci n'a pas été étudié comme un facteur de risque dans la littérature.

Ces constatations pourraient être expliquées par une expression plus grave de la maladie et donc une inflammation systémique chronique altérant les réponses immunitaires et entraînant une diminution de la clairance de l'HPV-HR (2).

2. IMMUNOSUPPRESSEURS

Dans notre étude, nous avons constaté que les patientes MICI qui ont présenté une LIEHG ou un cancer du col de l'utérus n'étaient pas plus exposées aux immunosuppresseurs que la population des témoins. Les données de la littérature sont discordantes à ce sujet ; quelques études ont retrouvées une association significative (29–31,34), et d'autres, non (28,32,33,35). Un risque plus accru d'anomalies cervicales chez 40 femmes atteintes de MICI exposées à des immunosuppresseurs a été observé dans une étude cas-témoins (OR = 1,5 ; IC 95 % = [1,2 – 4,1], p=0,02) menée à Chicago (30). Une autre étude cas témoin n'a pas retrouvé de risque plus élevé de cytologies anormales chez les patientes MICI exposées aux médicaments immunosuppresseurs (p>0,4) (28).

Chez les patientes greffées, l'utilisation de thiopurines est associée à un risque accru de cancer du col de l'utérus lié à l'HPV (39) mais également d'infection cervicale à HPV-HR (40). Dans notre étude, l'azathioprine et le méthotrexate n'étaient pas associés de façon significative à un risque accru de LIEHG ou de cancer du col bien que ces molécules étaient plus fréquemment utilisées chez les cas que chez les témoins. De même, la prise de plusieurs médicaments immunosuppresseurs et la durée de l'immunosuppression n'ont pas été retrouvés comme étant des facteurs de risque de LIEHG ou de cancer du col de l'utérus, bien que ces facteurs aient été retrouvés plus fréquents chez les cas. Dans une étude publiée en 2009, une augmentation du risque avec une combothérapie a été mise en évidence (31). En revanche le rôle de la durée de l'immunosuppression a été peu étudiée dans les études précédentes où étudiée sur des durées courtes (supérieure à 1 an ou inférieure à 1 an) (35).

Il existe une préoccupation constante concernant le risque accru d'anomalies cervicales chez les femmes atteintes d'une MICI sous traitement immunosuppresseur, cependant, en raison du nombre limité d'études et d'une grande variation dans les résultats, il est encore difficile d'évaluer ce risque. Compte tenu du développement continu de nouvelles thérapies pour le traitement des MICI, y compris des agents biologiques, ce risque continuera d'être un sujet de préoccupation. Concernant le maintien ou non des immunosuppresseurs et des biologiques au cours des MICI chez les patientes qui ont un antécédent de dysplasie cervical ou de cancer du col de l'utérus, les attitudes des gastro-entérologues étaient hétérogènes dans notre étude. D'une façon générale, il est conseillé, lorsque la MICI n'est pas significativement active, une pause dans l'utilisation des immunosuppresseurs et des biologiques (de 2 à 5 ans en fonction de l'agressivité des cancers) (36). Les thiopurines ayant un effet promoteur sur les infections virales sont peut être à arrêter plus facilement en cas de lésions dysplasiques du col utérin.

Peu d'études évaluent le risque de récurrence des cancers chez les patientes MICI sous immunosuppresseurs et plus spécifiquement le risque de récurrence des dysplasies ou des cancers du col de l'utérus chez ces patientes (41).

3. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

Une des forces de notre étude est l'appariement sur les principaux facteurs de risque du cancer du col de l'utérus, que sont, la multiparité et le tabagisme actif. Nous n'avons pas apparié sur la COP mais nous pouvons constater que le pourcentage de patientes sous COP était comparable dans les deux groupes. Nous n'avons par contre pas pris en compte l'activité sexuelle qui est un facteur important de risque de lésion HPV. En effet cette donnée est impossible à trouver dans les dossiers. Le tabagisme est un facteur de risque établi pour le développement d'une néoplasie cervicale. Il est même possible qu'il y ait un effet additif du tabagisme et de la MICI (33,35). Une des forces de notre étude est le fait d'avoir pu équilibrer les groupes sur ce facteur de confusion. Les témoins étant issus de la même population que les cas, nous pouvons dire que les 2 groupes sont comparables.

Notre étude présente certaines limites. Il s'agit d'une population d'étude relativement petite de femmes atteintes de MICI suivies dans un seul centre. Concernant les biais de notre étude, il existe un biais de sélection à type de biais de spectre puisque les patientes de notre étude

atteintes d'une MICI sont suivies dans un CHU et ont donc une MICI potentiellement plus grave que l'ensemble des patientes atteintes d'une MICI. Il existe également un biais de mesure du fait de dossiers médicaux parfois incomplets dans ce type d'étude rétrospective. Et enfin il semble évident qu'il y ait un manque de puissance dans notre étude et qu'une étude multicentrique serait indispensable afin de peut être faire ressortir des facteurs de risque significatifs. Il existe des différences dans le système immunitaire chez les patientes atteintes de MC et de RCH et il pourrait y avoir une véritable différence de risque chez les femmes atteintes de MC par rapport aux patientes atteintes de RCH ; malheureusement, le faible effectif de patientes dans notre étude n'a pas permis d'analyse statistique en sous groupe pertinente.

4. VACCINATION

En 2018, malgré une tendance à la hausse, la couverture vaccinale du vaccin HPV reste très insuffisante en France (un peu plus de 20 % pour les jeunes filles de 16 ans) (42). Dans notre étude, nous avons constaté un très faible nombre de patientes vaccinées mais ceci est en partie dû au fait que la vaccination HPV est réalisée en France que depuis 2007 et qu'un nombre non négligeable de patientes avaient dépassées l'âge requis pour la vaccination. Cependant, nous avons remarqué que l'information concernant cette vaccination chez les patientes qui avaient l'âge d'avoir été vacciné était peu reportée dans les dossiers.

5. RISQUE DE RECIDIVE

Nos patientes qui présentaient une LIEHG ont toutes bénéficié d'une conisation. Le suivi post thérapeutique a été en moyenne de 4,6 ans. Ce qui est correct puisque le risque maximal de récurrence de LIEHG reste élevé jusqu'à 4 ans après la conisation, puis, diminue pour rejoindre à 6 ans le risque d'une population non traitée.

Le taux de récurrence dans la population générale est de 3 % après une conisation *in sano* et de 17 % pour une conisation non *in sano* (43). Dans notre étude, le taux de récurrence chez les patientes RCH est similaire à celui de la population générale mais le faible effectif de notre étude ne permet pas d'analyse statistique intéressante.

Dans la littérature, il n'y a pas d'étude qui s'intéresse au risque de récurrence des LIEHG chez les patientes MICI. En revanche, le risque de récurrence est bien connu pour d'autres maladies

immunodépressives comme le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) par exemple ou une étude rétrospective italienne publiée en 2005 a retrouvé significativement plus de risque de récurrence chez les patientes atteintes du SIDA (jusqu'à 40 % de risque de récurrence à 48 mois) avec un sur-risque pour des taux de CD4 < 200 (OR = 4,88 (1,28-18,58)) (44).

6. COMPORTEMENT DE DEPISTAGE

De nombreuses patientes atteintes d'une MICI ne sont pas conscientes de leur sur-risque potentiellement accru de cancer du col de l'utérus avec des attitudes hétérogènes envers le dépistage et une participation sous-optimale rapportées dans différentes recherches (45–47).

Dans une étude réalisée en Chine en 2019, la sensibilisation à l'HPV et au cancer du col de l'utérus chez les patientes MICI a été évaluée. La plupart des patientes (72,7 %) ne connaissaient pas la méthode de dépistage utilisée pour le cancer du col de l'utérus et 60,7 % des patientes n'avaient jamais reçu d'information concernant l'HPV.

Nous n'avons pas évalué les connaissances des patientes sur le cancer du col de l'utérus mais notre étude a révélé un pourcentage non négligeable de suivi incorrect. Dans la littérature, une étude de Long *et al.* a montré un taux sous-optimal de dépistage réalisé chez les patientes atteintes de MICI (45). L'éducation des patientes sur le lien entre l'HPV, le cancer du col de l'utérus et leur maladie semble être primordiale. Il est donc important de connaître les facteurs de risques de développer une LIEHG ou un cancer du col de l'utérus chez les patientes MICI afin de cibler les patientes à risque et d'affiner les stratégies de dépistage.

Dans une étude complémentaire, il serait intéressant d'étendre le sujet à la région Haut – de – France afin d'avoir des effectifs plus importants et surtout en population générale. Il paraîtrait pertinent d'étendre la recherche des facteurs de risque de LIEHG ou de cancer du col de l'utérus à d'autres maladies inflammatoires chroniques (et d'évaluer notamment l'impact des immunosuppresseurs sur l'ensemble de ces maladies).

CONCLUSION

Chez les patientes atteintes d'une MICI, l'impact des médicaments immunosuppresseurs sur l'infection à HPV et ses conséquences est discordant dans la littérature, autant dans le critère de jugement utilisé (virologique et cytologique le plus souvent) que dans les résultats retrouvés. Dans notre étude, la prise d'immunosuppresseurs chez ces patientes n'étaient pas un facteur de risque de LIEHG (véritables lésions pré cancéreuses) ou de cancer du col de l'utérus.

Les patientes atteintes d'une MICI requièrent une prise en charge multidisciplinaire, notamment entre gastro-entérologues, gynécologues et médecins généralistes.

La vaccination contre le HPV et l'adhésion au dépistage du cancer du col de l'utérus doivent être fortement encouragées par ces médecins chez toutes les femmes qui ont une MICI, indépendamment de l'utilisation d'immunosuppresseurs.

ANNEXES

1. LISTE DE LA CLASSIFICATION COMMUNE DES ACTES MEDICAUX

Codes	Libellé
JKFA031	Conisation du col de l'utérus
JKQX007	Examen anatomopathologique à visée carcinologique de pièce de conisation du col de l'utérus
JKQP002	Examen anatomopathologique d'une pièce de conisation du col de l'utérus ou de mastectomie partielle
JLQE002	Colposcopie
JKFE003	Exérèse de lésion du col de l'utérus, par colposcopie
JKND003	Destruction de lésion du col de l'utérus par colposcopie, avec laser
JKND004	Destruction de lésion du col de l'utérus par colposcopie, sans laser
JKQX027	Examen cytopathologique de contrôle de prélèvement (frottis) du col de l'utérus
JKQX001	Examen cytopathologique de dépistage de prélèvement (frottis) du col de l'utérus
JKQX261	Examen cytopathologique de prélèvement (frottis) du col de l'utérus pour dépistage organisé
JKQX347	Examen cytopathologique de prélèvement (frottis) du col de l'utérus pour dépistage individuel
JKQX147	Examen cytopathologique en phase liquide (technique monocouche) de prélèvement (frottis) du col de l'utérus pour dépistage individuel
JKQX015	Examen cytopathologique de contrôle en phase liquide (technique monocouche) de prélèvement (frottis) du col de l'utérus
JKQX008	Examen cytopathologique de dépistage en phase liquide (technique monocouche) de prélèvement (frottis) du col de l'utérus
JKQX426	Examen cytopathologique en phase liquide (technique monocouche) de prélèvement (frottis) du col de l'utérus pour dépistage organisé
JKQP008	Examen cytopathologique en phase liquide (technique monocouche) de prélèvement (frottis) du col de l'utérus
JKQP001	Examen cytopathologique de prélèvement (frottis) du col de l'utérus
JKHA002	Biopsie du col de l'utérus
JKHD001	Prélèvement cervicovaginal
ZZQP173	Test de détection du génome des papillomavirus humains oncogènes
ZZQX603	Test de détection du génome des papillomavirus humains oncogènes pour dépistage organisé
ZZQX628	Test de détection du génome des papillomavirus humains oncogènes pour dépistage individuel

2. LOCALISATION DE LA MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE L'INTESTIN SELON LA CLASSIFICATION DE MONTREAL

MC

	Localisation
L1	iléale
L2	colique
L3	iléocolique
L4	tractus gastro intestinal supérieur
P	atteinte périnéale

RCH

	Localisation
E1	atteinte limitée au rectum (en dessous de la jonction recto sigmoïdienne) : rectite
E2	atteinte en dessous de l'angle gauche : colite gauche
E3	atteinte dépassant l'angle gauche : pancolite

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut National Du Cancer - Accueil [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
2. Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(2):215-22.
3. Rakotomahenina H, Bonneau C, Ramanah R, Rouzier R. Épidémiologie, prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. 2021;13.
4. Infections à Papillomavirus humains (HPV) | Vaccination Info Service [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>
5. Lepiller Q, Puget L, Debernardi A, Prétet JL. Infections à papillomavirus humains et lésions associées. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* 2021;34(3):122-9.
6. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(4):244-65.
7. Dépistage du cancer du col de l'utérus : données 2017-2019 [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-donnees-2017-2019>
8. La HAS recommande de vacciner aussi les garçons contre les papillomavirus [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135747/fr/la-has-recommande-de-vacciner-aussi-les-garcons-contre-les-papillomavirus
9. 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 immuno-marquage p16/Ki67 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67
10. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus

11. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernández-Díaz S, Liu J, Feldman S, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1360-7.
12. IPVS - International Papillomavirus Society [Internet]. IPVS. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://ipvsoc.org/>
13. Lerebours E, Savoye G, Guedon C. Épidémiologie et histoire naturelle des MICI. 2021;5.
14. Maladies_inflammatoires_chroniques_intestinales_fiche_2018.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2021/04/Maladies_inflammatoires_chroniques_intestinales_fiche_2018.pdf
15. McGovern DPB, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1163-1176.e2.
16. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1183-9.
17. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):564-71.
18. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(1):4-22.
19. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-36.
20. Kirchesner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(1):37-49.
21. Beaugerie L, Kirchesner J. Balancing Benefit vs Risk of Immunosuppressive Therapy for Individual Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(3):370-9.
22. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996-1006.

23. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut*. 2014;63(10):1607-16.
24. de Buck van Overstraeten A, Eshuis EJ, Vermeire S, Van Assche G, Ferrante M, D'Haens GR, et al. Short- and medium-term outcomes following primary ileocaecal resection for Crohn's disease in two specialist centres. *Br J Surg*. 2017;104(12):1713-22.
25. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, Erichsen R, Sandler RS, Sørensen HT, et al. Risk of Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Nationwide Population-based Cohort Study With 30 Years of Follow-up Evaluation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(2):265-273.e1.
26. Jung YS, Han M, Park S, Kim WH, Cheon JH. Cancer Risk in the Early Stages of Inflammatory Bowel Disease in Korean Patients: A Nationwide Population-based Study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):954-62.
27. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet*. 1994;343(8908):1249-52.
28. Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, Vakher K, Mannor S, Shevchuk M, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6167-71.
29. Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, Rasmussen HH, Jacobsen BA. Cancer Risk in Inflammatory Bowel Disease According to Patient Phenotype and Treatment: A Danish Population-Based Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(12):1869-76.
30. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):631-6.
31. Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(10):2524-33.
32. Hutfless S, Fireman B, Kane S, Herrinton LJ. Screening differences and risk of cervical cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(5):598-605.
33. Lees CW, Critchley J, Chee N, Beez T, Gailer RE, Williams AR, et al. Lack of association between cervical dysplasia and IBD: a large case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(11):1621-9.

34. Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliewer EV, Bernstein CN. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology*. 2009;136(2):451-8.
35. Goetgebuer RL, Kreijne JE, Aitken CA, Dijkstra G, Hoentjen F, de Boer NK, et al. Increased Risk of High-grade Cervical Neoplasia in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Case-controlled Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;jjab036.
36. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;9(11):945-65.
37. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis*. 2014;8(1):31-44.
38. Rungoe C, Simonsen J, Riis L, Frisch M, Langholz E, Jess T. Inflammatory Bowel Disease and Cervical Neoplasia: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(4):693-700.e1.
39. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs*. 2007;67(8):1167-98.
40. Li M, Yang Q-F, Cao Q, Tang J, Gao Y, Zhi M, et al. High-risk human papilloma virus infection and cervical neoplasm in female inflammatory bowel disease patients: a cross-sectional study. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(5):338-44.
41. Shelton E, Laharie D, Scott FI, Mamtani R, Lewis JD, Colombel J-F, et al. Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;151(1):97-109.e4.
42. Fonteneau L. ÉVOLUTION DE LA COUVERTURE VACCINALE DU VACCIN CONTRE LE PAPILOMAVIRUS EN FRANCE – 2008-2018 / EVOLUTION OF HUMAN PAPILOMAVIRUS VACCINATION COVERAGE IN FRANCE – 2008-2018. :7.
43. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghani S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1665-79.
44. Nappi L, Carriero C, Bettocchi S, Herrero J, Vimercati A, Putignano G. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: recurrence, persistence, and progression, in treated and untreated women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;121(2):226-32.

45. Long MD, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Suboptimal rates of cervical testing among women with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(5):549-53.
46. Wasan SK, Coukos JA, Farraye FA. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient: deficiencies in gastroenterologists knowledge. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(12):2536-40.
47. Waszczuk E, Waszczuk K, Bohdanowicz-Pawlak A, Florjański J. Women with inflammatory bowel diseases have a suboptimal cervical cancer screening rate and are not aware of the recommended human papilloma virus vaccine. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(8):656-8.

Investigation of risk factors for developing high-grade histologic intraepithelial lesion or cervical cancer in patients with chronic inflammatory bowel disease

Case-control study carried out at the Amiens University Hospital

SUMMARY :

Introduction :

Chronic inflammatory bowel disease (IBD) (including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD)) would be at greater risk for high-grade histological intraepithelial lesions (LIEHG) and cervical cancer ; but the risk factors for developing these lesions are not well understood.

Materials and methods :

This is a retrospective, single-center case-control study including patients with IBD followed at the Amiens University Hospital Center from 2011 to 2021 who presented with LIEHG or cervical cancer. Four controls were matched by case according to IBD type, age, active smoking, and multiparity.

Results :

Eighteen cases and 72 controls were studied. No risk factors associated with IBD have been identified. But we found that the early age at diagnosis of IBD (OR 2.24 for an age <20 years [95 % CI: 0.66-7.63]), the longer duration of CD (p = 0.5) or the extensive localization of IBD (p = 0.2) were more frequent among the cases.

In our study, taking immunosuppressants in these patients was not a risk factor for LIEHG or cervical cancer. In addition, although more frequent among the cases, neither the total duration of taking immunosuppressants (9.9 ± 8 years for the cases versus 6.6 ± 5.3 years for the controls; p = 0, 1), nor the combined therapies (11 % (2/18) for the cases versus 6 % (4/72) for the controls; p = 0.3), nor the taking of azathioprine or methotrexate (22 % (4/18) for the cases versus 11 % (8/72) for the controls; p = 0.3) were risk factors.

Conclusion :

Educating patients about the link between HPV, cervical cancer and their disease as well as the importance of vaccination and screening appears to be paramount and should be encouraged in all IBD women.

KEYWORDS: gynecology, cervical cancer, IBD, Crohn's disease, ulcerative colitis

DUJARDIN Clémence

Recherche des facteurs de risque de développer une lésion histologique intra-épithéliale de haut grade ou un cancer du col de l'utérus chez des patientes atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Etude cas témoins réalisée au CHU d'Amiens

Thèse Médecine Amiens n° 2021 – 228

RESUME :

Introduction :

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) (incluant la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC)) seraient plus à risque de lésions histologiques intra-épithéliales de haut grade (LIEHG) et de cancers du col de l'utérus.

Les facteurs de risque de développer ces lésions sont mal connus.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective cas-témoin monocentrique incluant des patientes atteintes d'une MICI suivies au Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens de 2011 à 2021 ayant présentées une LIEHG ou un cancer du col de l'utérus. Quatre témoins étaient appariés par cas selon le type de MICI, l'âge, le tabagisme actif et la multiparité.

Résultats :

Dix huit cas et 72 témoins ont été étudiés. Aucun facteur de risque lié à la MICI n'a été identifié. Nous avons constaté que l'âge précoce au diagnostic de la MICI (OR de 2,24 pour un âge < 20 ans [IC 95 % : 0,66-7,63]), la durée plus longue de la MC (p=0,5) ou encore la localisation étendue de la MICI (p=0,2) étaient plus fréquents parmi les cas.

Dans notre étude, la prise d'immunosuppresseurs chez ces patientes n'était pas un facteur de risque de LIEHG ou de cancer du col de l'utérus. De plus, bien que plus fréquents parmi les cas, ni la durée totale de prise d'immunosuppresseurs (de $9,9 \pm 8$ ans pour les cas *versus* $6,6 \pm 5,3$ ans pour les témoins ; p= 0,1), ni les thérapies combinées (11 % (2/18) pour les cas *versus* 6 % (4/72) pour les témoins ; p= 0,3), ni la prise d'azathioprine ou de méthotrexate (22 % (4/18) pour les cas *versus* 11 % (8/72) pour les témoins ; p= 0,3) n'étaient retrouvés comme étant des facteurs de risque.

Conclusion :

L'éducation des patientes sur le lien entre l'HPV, le cancer du col de l'utérus et leur maladie ainsi que sur l'importance de la vaccination et du dépistage semblent être primordiales et doivent être encouragées chez toutes les patientes atteintes de MICI.

MOTS CLES : gynécologie, cancer du col de l'utérus, MICI, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique

