

Col et contraception

Dr Karine SFERLAZZO-BOUBLI

Hôpital Ambroise Paré

3 décembre 2010



Physiologie du col utérin

- Le col normal est constitué de
 - **L'endocol**, en continuité avec l'épithélium glandulaire endométtrial. Il est constitué d'un épithélium glandulaire unistratifié sécrétant la glaire sous l'influence des oestrogènes, il est d'aspect rouge et brillant
 - **L'exocol**, en continuité avec l'épithélium malpighien vaginal est constitué d'un épithélium malpighien pluristratifié, d'aspect rose et lisse
 - **La zone de jonction**, lieu d'affrontement des 2 épithéliums est le siège des pathologies dysplasiques et néoplasiques

Rôles du col

- Sécrétion de mucus cervical autorisant le passage de spermatozoides
- Arbre de vie et glaire => rôle de réservoir de spermatozoides, capacitation des spermatozoides
- Étanchéité du col par modification des propriétés de la glaire sous l'influence de la progestérone
- Le col doit être continent pendant la grossesse
- Le col doit se dilater pendant la 1^{ère} phase d'accouchement

Mucus cervical

- Barrière visqueuse semiperméable
- Réseau de fibres de mucine et liquide interstitiel
- Protection contre infection et agression en fonction de la taille des particules et de la taille des mailles du réseau
- HPV = 55nm, HSV = 180 nm
- Pore du mucus pendant période ovulatoire = 100 nm - 10 000nm (fonction méthode de mesure) => 340 nm ± 70

Mucus cervical

- Pénétration des particules fonction non seulement du calibre des pores du mucus mais aussi du degré d'hydratation
- Particules virales => taille < pore du mucus mais rôle barrière par pptés muco-adhésives

Mucus cervical

- Vaginose bactérienne => dégradation enzymatique de la mucine et faible visco élasticité des sécrétions cervico vaginales => susceptibilité aux infections (HIV et HSV)
- Le mucus cervical plus d'IgG que IgA (ratio : 2,5)

Pathologies du col utérin

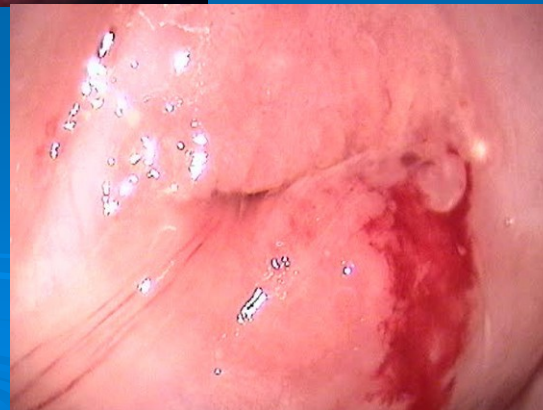
➤ Cervicite



➤ Condylome



➤ Dysplasie et cancer





Impact des contraceptions

sur la physiologie du col

sur les pathologies du col

La contraception oestro-progestative (COP) et le col normal

- Favorise la dystrophie cervicale « ectropion »
- Action sur les glandes endocervicales => épaissement de la glaire (fait partie de l'action contraceptive)
- Ne modifie pas la cytologie cervicale
- Augmentation IgG dans le mucus

Immunité, mucus cervical et COP

Chipperfields E et Evans B, infection and Immunity, 1975

- Infection vaginale ou cervicale (Gono, TV, HSV, cervicite non spé) => augmentation dans le mucus des IgA (x5) et des IgG (x6)
- Infection vaginale ou cervicale et utilisation de COP => pas d'augmentation significative des IgA et IgG dans le mucus

COP et état infectieux du col

- A priori, pas d'augmentation des cervicites bactériennes ou candidosiques, voir petite protection vis-à-vis des gonococcies

(Gursahane et coll; Sex Tranm Dis, 2010)

- Influence les infections à HPV

- La prévalence de l'infection à HPV est augmenté chez les utilisatrices au long cours (≥ 6 ans)

- FDR indépendant $RR = 2,68 [1,47 - 4,88]$

(Int J cancer, 2010)

1070 femmes appariées (géotypage HPV, IST, frottis, Biopsie col) entre 20 et 37 ans à l'enrollement

COP et dysplasie du col

(*Métanalyse Oxford, 24 études, Lancet, 2007*)

- La contraception oestro-progestative augmente le risque de dysplasie et de cancer invasif du col
- Ce risque est doublé pour une utilisation d'au moins 5 ans (4/1000 femmes)
- Ce risque augmente avec la durée d'utilisation de contraception (4,8/1000 femmes au-delà de 10 ans)
- Il faut attendre 10 ans après l'arrêt d'une contraception oestro-progestative , pour revenir à un risque de base

COP , HPV et CIN

Int J Gynaecol, 2008

- Absence d'augmentation de récurrence des infections à HPV chez les utilisatrices de pilule
- Absence d'augmentation du nombre de CIN après traitement chez les utilisatrices de pilule
- Etude comparative à petit effectif (650 vs 670)

COP et maturation cervicale

Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix of healthy young women, Loris Y et coll ; J Adolesc Health. 2009

- Etude prospective non randomisée sur patientes adolescentes (13-21 ans) avec sexualité < 5 ans avec Absence de pathologie cervicale à l'inclusion; 145 patientes, 2 ans de suivi
- Visite tous les 4 mois => Pv et endocol à visée bactériologique (standard + PCR chlamydiae+ PCR HPV) => réévaluation à 12 mois
- Colpo avec évaluation semiquantitative de l'immaturité (dble lecture des photos)

Table 4

Multivariate analysis of the associations between behaviors and the rate of cervical epithelial maturation ^a

Behavior	Parameter estimate	Standard Error	p value
Percent-immaturity at baseline	0.617	0.035	<0.01
Current oral contraceptive pill use	-0.023	0.011	0.04
Current smoking	-0.039	0.015	0.01

^aRate of cervical epithelial maturation was defined as the change in percent-immaturity between two sequential visits. The time variable was entered in 4-month increments.

Akaike information criterion (AIC) = -775.2

Bayesian information criterion (BIC) = -769.3

Utilisation de COP et tabac => accélérateur de maturation cervicale

=>Augmentation de la prolifération cellulaire

=> cassure de DNA ?

=>Vulnérabilité à l'infection HPV ?

Pilule et col

Cofacteur pour la carcinogénèse

- ⇒ Diminution de la clairance de l'HPV ? (immunité locale ?)
- ⇒ Intégration plus facile du génome viral par turn over cellulaire accéléré ?

Contraception progestative (CP)et physiologie du col

- **Epaississement et défaut de production de glaire cervicale => mécanisme principal de l'aspect contraceptif des micro progestatives**
- **Ligne de jonction remontant souvent haut dans l'endocol (effet d'hypo-oestrogénie des contraception macro progestative ou microprogestative anti gonadotrope)**
- **Pas de modification de la cytologie cervicale mais souvent peu de cellule endocervicale au frottis => utilisation préférentielle de la cytobrush.**
- **Augmentation des IgG dans le mucus**

CP et état infectieux du col

(*Peltifor et coll, contraception, 2009*)

- Moins de vaginose bactérienne sous contraception progestative
- Pas d'influence de la contraception progestative sur les infections à chlamydiae, gonocoque, et trichomonas
- Absence d'augmentation des infections à HPV chez les utilisatrices de contraception progestative (*Marks et coll, Int J Cancer, 2010*)

CP et dysplasies du col

- Hefler et coll, Anticancer Res, 2010 : étude prospective ouverte, non randomisée chez des femmes présentant une CIN 1 => administration intra vaginale de 400 mg de progestérone micronisée 10 j/ cycle pdt 6 mois=> moins de régression de CIN1 dans le groupe traité (30% vs 38%)
- Progestérone et tabac impliqués dans le persistance d'HPV (?)

Stérilet et col



Tubal sterilization and use of an IUD and risk of cervical cancer .Li HQ, Thomas DB, Jin SK, Wu F J Womens Health Gend Based Med. 2000,

- Etude rétrospective sur 272 femmes chinoises avec K invasif épidermoïde du col vs 893 témoins
- Réduction significative du risque de K invasif du col chez les utilisatrices de stérilet
- Réduction non significative du risque de K invasif du col chez les femmes avec LDT
 - Effet surveillance gynécologique ?*
 - Effet du cuivre ?*

Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prévention, Castellsagué X et coll J Natl Cancer Inst. 2006

- Pooling de 8 études rétrospectives : 167 K invasif du col de type ADK, 1881 contrôle
- 82% d'association avec HPV 16 et/ou 18
- **Cofacteurs** :
 - Faible niveau d'apprentissage
 - Faible hygiène
 - Multiparité
 - Long durée d'utilisation de la contraception orale
 - Herpes génital
- **Facteur protecteur** : le stérilet OR = 0,41 [0,18-0,93]
- Pas d'influence retrouvée avec l'infection à chlamydiae et le tabac

Invasive cervical cancer and intrauterine device use ,
Lassise DL et Coll, Int J Epidemiol. 1991

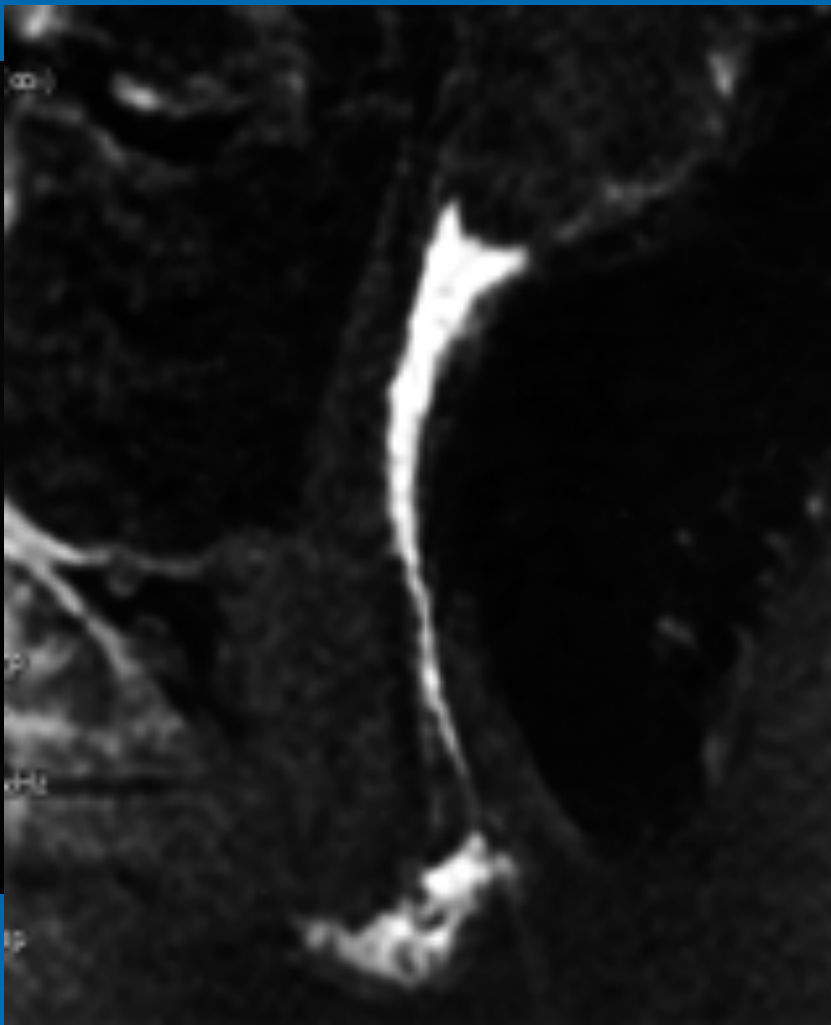
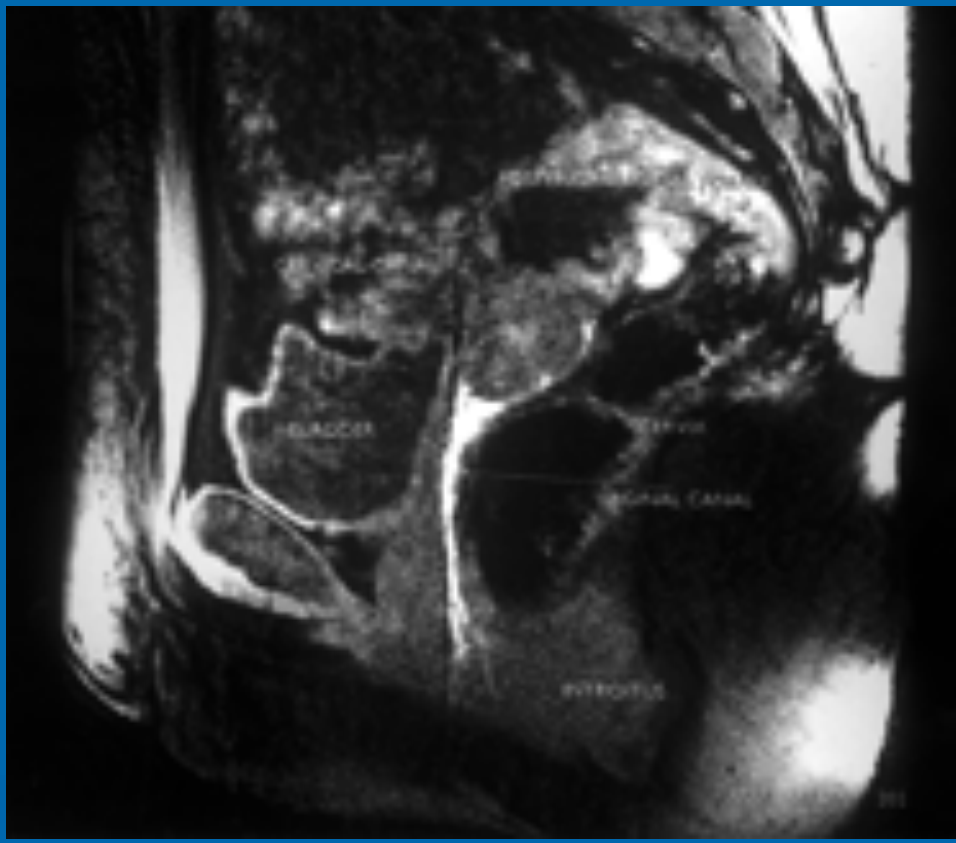
- Etude rétrospective menée au USA sur 481 K invasif vs 801 témoins
- Utilisation de DIU-CU => OR = 0,6 [0,4-0,8]
- Utilisation DIU inerte => OR = 1.1 [0.9-1.7]
 - Effet du cuivre ?

Spermicides et Col

- **Pas d'influence sur la cytologie cervicale** (*The effects of spermicides containing nonoxynol-9 on cervical cytology, Halpern V et coll, Contraception 2008*)
- **Pas de modification d'aspect colposcopique chez les femmes à bas risque** (*Cervicovaginal colposcopic lesions associated with 5 nonoxynol-9 vaginal spermicide formulations. Harwood B et coll, Am J Obst Gynecol 2008*)

Spermicide et col

- **Pas d'augmentation du risque d'ulcération cervicale ou vaginale** (*Nonoxynol-9 use, genital ulcers, and HIV infection in a cohort of sex workers, Weir SS et coll, genitourin med 1995*)
- **Pas d'augmentation ou diminution de risque de dysplasie cervicale de haut grade** (*Barrier methods of contraception and cervical intraepithelial neoplasia, Cocker et coll, Contraception, 1992*)
- **Efficacité anti viral in vitro mais non in vivo (HPV, HIV)**



Conclusion

- Suivant le type de contraception , la susceptibilité du col aux infections est variable
- Peu d'impact de la contraception progestative, du stérilet et des spermicides
- Effet délétère de la pilule oestro-progestative au long cours dans les infections cervicales à HPV avec pour corollaire une augmentation significative du risque de dysplasie du col mais sans augmentation des récurrences après traitement.