

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—

**Tome XXII  
publié le 2.12.1998**



*VINGT-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 1998*

# CONDUITE À TENIR DEVANT UN FROTTIS ANORMAL

J. GONDROY\*, H. SEVESTRE\*\*, I. DENOUAL\*, J.-C. BOULANGER\*  
Amiens

## I. INTRODUCTION

L'histoire naturelle du cancer du col s'étend sur plusieurs années. Le dépistage des lésions précancéreuses permet donc la prévention secondaire du cancer invasif et en théorie il devrait être possible de le faire disparaître.

En pratique l'incidence du cancer invasif diminue régulièrement, elle était en France de 10,3/100 000 en 1995 [51]; l'expérience d'autres pays, notamment de la Finlande, où le taux est de 2,7/100 000 [58] montre qu'un dépistage bien organisé permet d'en diminuer encore l'incidence.

Cette prévention secondaire du cancer du col comporte plusieurs étapes du frottis de dépistage jusqu'au traitement des lésions précurseurs. Plusieurs raisons peuvent expliquer la persistance d'un taux relativement élevé de cancers invasifs malgré le dépistage :

– *absence de dépistage organisé* : 40 % de la population féminine française n'a jamais eu de frottis. Or les femmes qui ont un risque élevé de développer un cancer du col sont souvent celles qui échappent au dépistage;

– *fréquence des frottis faux négatifs* : de 5 à 10 % dans la littérature [32] voire 50 % dans certaines séries [29];

\* Centre de gynécologie-obstétrique.

124 rue Camille Desmoulins – 80000 AMIENS

Service d'anatomo-pathologie. CHU Nord – Place V. Pauchet – 80000 AMIENS

- *cancer d'évolution rapide* [50];
- *apparition d'un cancer invasif* malgré le traitement des lésions précurseurs : cette éventualité représente 1,9 à 3,6 % des cancers invasifs [14, 66];
- *prise en charge inadéquate des frottis positifs*. La conduite à tenir devant un frottis anormal est pourtant a priori simple mais les pratiques ne sont pas toujours adéquates et certaines sont préjudiciables aux patientes. Dans une récente revue de la littérature que nous avons effectuée, les taux de prise en charge inadéquate vont de 5,5 % pour Mac Gregor à 19 % pour MacLeod et même 40 % pour Dargent [10].

Avant d'envisager la conduite à tenir devant un frottis anormal, il est utile de rappeler la classification des lésions cervicales, de préciser les définitions du frottis normal et anormal.

## II. CLASSIFICATION

La classification de Papanicolaou est ancienne, elle sépare en 5 classes la cytopathologie cervicovaginale. On lui a reproché de ne pas préciser la qualité technique des prélèvements et leur caractère significatif ou non. Surtout tous les cytologistes ne donnent pas la même signification aux classes. Si la prise en charge des classes 1 et 5 ne pose pas de problème, les classes intermédiaires 2, 3, 4, regroupent des situations très différentes ne permettant pas au clinicien d'avoir une attitude univoque [55].

Dès 1970 l'OMS a recommandé un mode de réponse descriptif, précisant la nature des lésions tissulaires attendues, ce qui en conséquence devait amener le cytopathologiste à proposer une attitude pratique : contrôle cytologique ou prélèvement biopsique. Par ailleurs les frottis inadéquats ou ininterprétables devaient être signalés afin d'être refaits de manière optimale.

En 1988 ces principes furent réellement mis en application après la conférence de consensus de Bethesda. Le système de Bethesda (TBS) fait de la lecture d'un frottis un acte médical de diagnostic à part entière, considérant que la sémiologie cytologique est maintenant suffisamment fine pour qu'une proposition diagnostique puisse être formulée. Ce système de classification, modifié en 1991 [44], regroupe sous le terme de lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (*Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion* = LGSIL) lésions virales (condylomes plans) et aspects cytologiques de CIN I. Sous le terme de lésion intra-épithéliale de haut grade (*High Grade Squamous Intraepithelial Lesion* = HGSIL) sont regroupés les aspects de CIN II et III.

## CONDUITE À TENIR DEVANT UN FROTTIS ANORMAL

Les termes d'ASCUS (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) et d'AGUS (*Atypical Glandulars Cells of Undetermined Significance*) désignent des cellules anormales dont il est impossible de préciser le caractère bénin ou malin.

Tous les laboratoires n'emploient pas encore la terminologie de Bethesda. Certains utilisent encore la classification de Reagan (dysplasie légère, moyenne, sévère cancer in situ), d'autres celle de Richart (CIN1, 2 et 3).

Il est indispensable de rappeler la correspondance entre ces différentes classifications (tableau I).

*Tableau I*  
*Évolution des dénominations*

Reagan 1961	Richart 1973	Bethesda 1988
Dysplasie légère	CIN1	Lésions intra-épithéliales de bas grade (LGSIL)
Dysplasie moyenne	CIN2	
Dysplasie sévère	CIN3	Lésions intra-épithéliales de haut grade (HGSIL)
Carcinome in situ		

Enfin le TBS est le premier à faire mention, dans le compte rendu cytologique, de la qualité de l'échantillonnage et de son interprétabilité. Il impose aux cytologistes de refuser l'interprétation des frottis non satisfaisants. En effet trois éventualités peuvent se présenter :

- **Le frottis est représentatif** : il présente une population cellulaire malpighienne abondante, bien conservée, analysable, couvrant plus de 10 % de la surface de la lame, et des éléments en nombre suffisant provenant de l'endocol ou de la zone de jonction (au minimum 2 amas de cellules d'au moins 5 éléments chacun) [32].

Pour atteindre cet objectif, en pratique, deux prélèvements suffiront : l'un sur l'exocol, l'autre sur l'endocol, l'un des deux intéressant obligatoirement la jonction squamo-cylindrique. Ils sont réalisés avec une spatule d'Ayre pour l'exocol, un porte-coton ou, mieux, un Cytobrush® pour l'endocol. Le pourcentage de frottis comportant des cellules endocervicales est en effet plus important lorsque l'on utilise une spatule d'Ayre associée à une brosse plutôt qu'à un porte-coton [17, 37, 39]. Cependant pour certains [72], l'utilisation systématique du Cytobrush® est discutable car source de saignements fréquents gênant l'interprétation du frottis, ils conseillent de le réserver aux orifices externes peu perméables (nulliparité, ménopause, cols traités) et lui préfèrent le porte-coton dans les autres cas. Buntinx [11] dans une méta-analyse de 29 études, a montré que toutes les méthodes qui consistent à associer deux instruments pour prélever (spatule d'Ayre + porte-coton, ou spatule d'Ayre + brosse) sont supérieures aux méthodes n'utilisant qu'un seul instrument de prélèvement (porte-coton seul, ou brosse, ou bout arrondi de la spatule d'Ayre seul). Pour d'autres, le bout bifide de la spatule d'Ayre ou le Cervex Brush® permettrait d'effectuer un prélèvement unique avec un rendement comparable aux méthodes associant deux instruments.

Les cellules prélevées sont étalées en couche mince sur une ou deux lames portant le nom de la patiente puis immédiatement fixées. Les éléments cliniques et anamnestiques utiles à l'interprétation du frottis seront joints à la demande d'examen.

– **Le frottis est d'interprétation limitée** : les difficultés d'analyse peuvent être liées à plusieurs éléments :

- étalement trop épais ou au contraire excessif ;
- fixation insuffisante ;
- absence de cellules endocervicales ;
- hémorragie ou inflammation importante ;
- manque de renseignements cliniques.

Le compte rendu cytopathologique mentionne clairement le ou les facteurs ayant limité l'interprétabilité du frottis.

– **Le frottis est considéré comme ininterprétable** lorsque :

- la composante malpighienne est insuffisante (cellules malpighiennes bien conservées et analysables mais couvrant moins de 10 % de la surface de la lame) ;
- l'hémorragie, la composante inflammatoire, la mauvaise fixation ou l'épaisseur de l'étalement empêchent la lecture d'au moins 75 % de la surface de la lame ;
- la lame est cassée ;
- la lame n'est pas identifiée ou n'est pas accompagnée de renseignements cliniques.

*Quelles que soient les classifications ou nomenclatures utilisées, le frottis reste un examen de dépistage, le diagnostic revient toujours à l'histopathologie. Le but de la cytologie est de distinguer :*

- les frottis normaux ou avec modifications bénignes ne nécessitant pas d'investigations complémentaires ;*
- les frottis anormaux révélant des anomalies épithéliales malpighiennes ou glandulaires nécessitant une prise en charge particulière ;*
- les frottis non significatifs à refaire.*

### III. LES MODIFICATIONS BÉNIGNES

#### III.1. Les frottis inflammatoires

Leur définition est loin d'être univoque et peut varier beaucoup d'un cytopathologiste à l'autre.

Ces frottis sont caractérisés par une substance de fond riche en cellules inflammatoires (polynucléaires, lymphocytes, histiocytes) et en polynucléaires altérés. Une cytolysse des cellules épithéliales est parfois associée.

Des anomalies cellulaires associées dépendent de l'agent infectieux éventuellement responsable de l'inflammation qui peut être un parasite (trichomonas), un champignon (*Candida albicans*), une bactérie (gardnerella), un virus (herpès).

Parfois aucun signe direct ou indirect ne permet d'identifier l'agent responsable de l'inflammation, on parle alors d'inflammation non spécifique.

L'importance de l'inflammation peut parfois gêner l'analyse des cellules épithéliales et produire des modifications nucléaires réactionnelles pouvant simuler des aspects de lésion intra-épithéliale, voire de cancer invasif.

#### III.2. Les frottis de dystrophie

*L'ectropion* est une exagération de l'éversion physiologique de la muqueuse endocervicale, dont le diagnostic est essentiellement colposcopique. Il se traduit sur le frottis par la présence de nombreux placards glandulaires associés à des cellules de remaniement métaplasique. Le diagnostic différentiel avec les lésions néoplasiques peut être difficile et fera parfois proposer un diagnostic d'ASCUS.

*L'atrophie* simple ne justifie pas de contrôle particulier si elle est en accord avec la clinique ; mais l'atrophie peut parfois se traduire cytologiquement

par des cellules basales à noyau irrégulier, faussement hyperchromatique, avec un cytoplasme parfois orangeophile pouvant en imposer pour une lésion intra-épithéliale de bas grade [46] voire de haut grade ou même de cancer invasif [72]. Ce n'est bien sûr que dans ces cas que le frottis doit être reconstrôlé après œstro-génothérapie par voie locale ou générale.

#### IV. LES FROTTIS ANORMAUX

Seront considérés comme anormaux les frottis ne correspondant pas aux critères stricts de la normalité qui se définit par la coexistence, sur un frottis représentatif, de cellules malpighiennes, glandulaires ou métaplasiques de morphologie normale, avec éventuellement une réaction inflammatoire qui ne gêne pas l'examen des cellules épithéliales, ou un aspect d'atrophie. L'aspect cytologique doit être en concordance avec le contexte clinique (âge de la patiente, contexte hormonal).

Les frottis anormaux regroupent donc un large éventail lésionnel allant du frottis de cancer invasif au frottis de « signification indéterminée ».

##### IV.1. Les frottis de cancer invasif

Les cellules carcinomateuses ont un noyau volumineux, irrégulier, hyperchromatique, doté d'un nucléole proéminent. Plusieurs éléments évoquent un caractère infiltrant : desquamation cellulaire hétérogène, phénomènes nécrotiques sur un fond leucocytaire et hémorragique. En cas de forme mature on observe des cellules tumorales kératinisées. L'importance de la nécrose peut gêner l'analyse des éléments malpighiens. Ceci explique les faux négatifs de la cytologie paradoxalement plus nombreux que pour les néoplasies intra-épithéliales. Mais chacun sait toutefois que le diagnostic d'un cancer invasif est un diagnostic clinique pour lequel on réalise d'emblée des biopsies et que la cytologie n'est pas toujours fiable.

##### IV.2. Les lésions intra-épithéliales de haut grade (HGSIL)

###### *Frottis de CIN 2 et CIN 3*

Le diagnostic histologique de CIN 2 ou CIN 3 est aisé : des cellules anormales occupent les 2/3 (CIN 2) ou toute la hauteur (CIN 3) de l'épithélium malpighien. Dans un souci de cohérence et de symétrie on a

proposé une classification cytopathologique en CIN 2 et CIN 3. Dans les deux cas, s'observent des cellules à noyau anormal, irrégulier, hyperchromatique. La proportion relative de ces cellules anormales sur l'étalement et l'impression générale de sévérité plus ou moins grande permet une classification en CIN 2 et CIN 3. Cette séparation est apparue peu reproductible, sans support clair [40].

Ces deux « stades » ont donc été regroupés dans le système de Bethesda en lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade.

Les HGSIL se repèrent par la présence d'altérations cellulaires affectant de nombreuses cellules. Ces cellules sont petites, à cytoplasme réduit, rapport nucléocytoplasmique inversé ( $> 1/2$ ). La chromatine est irrégulièrement répartie, souvent en motte, la membrane nucléaire est souvent incisée. Parfois s'y associent des cellules dysplasiques à cytoplasme plus abondant avec dyskératose.

### **IV.3. Les lésions intra-épithéliales de bas grade (LGSIL)**

#### ***IV.3.1. Les frottis de virose***

Le tableau cytologique complet comprend :

- une koilocytose : cellules pavimenteuses matures intermédiaires ou superficielles contenant un ou plusieurs noyaux volumineux où siègent les virions, caractérisées par la présence d'une grande cavité périnucléaire (*koïlos*) à bords nets découpés, limitée en périphérie par un cytoplasme dense amphophile. C'est une image pathognomonique de l'infection virale mais son diagnostic apparaît toutefois peu reproductible [45];

- une bi- ou une multinucléation : les noyaux des cellules malpighiennes sont peu augmentés de volume, avec une chromatine homogène;

- une dyskératose (petites cellules isolées, à cytoplasme condensé et orangeophile) ou une parakératose (cellules malpighiennes isolées ou en amas à cytoplasme abondant polygonal orangeophile, avec un petit noyau dense ou laqué).

#### ***IV.3.2. Les frottis de CIN 1***

C'est la présence au sein de cellules malpighiennes normales, d'un petit nombre de cellules matures, à cytoplasme abondant et polygonal. Les noyaux sont légèrement augmentés de volume, à chromatine microgranuleuse répartie régulièrement, la membrane nucléaire est lisse ou plissée. Ces aspects sont souvent associés aux modifications habituellement constatées lors des infections à HPV et justifient le regroupement en lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade.



#### IV.4. Les frottis d'ASCUS et d'AGUS

Ce sont des frottis comportant des cellules atypiques non caractéristiques dont le cytopathologiste ne peut affirmer le caractère bénin ou pré néoplasique.

Ces modifications peuvent se retrouver également dans :

- les frottis inflammatoires;
- les réparations normales;
- en cas de fixation insuffisante;
- en cas de coloration insuffisante.

Quand elles intéressent des cellules malpighiennes on parle d'ASCUS.

Quand elles intéressent des cellules glandulaires on parle d'AGUS.

Il n'existe actuellement pas de consensus sur leur définition. Ce sont des groupes très inhomogènes et variables d'un laboratoire à l'autre. L'ASCUS est davantage une catégorie « *I don't know* » comme l'écrivait Richart [62] qui peut varier d'un cytopathologiste à l'autre. Certains pourraient abuser de cette classification, notamment lorsqu'il existe une incertitude diagnostique, de peur de rendre comme normal un frottis qui ne le serait pas [36].

En effet, pour certains laboratoires le taux des ASCUS atteint près de 10 % [16].

L'utilisation du terme d'ASCUS doit donc être limitée pour éviter les faux positifs et ne devrait pas dépasser 5 % de l'ensemble des frottis.

*On rappellera à nouveau que le frottis cervical, même très évocateur d'une lésion de haut grade ou de cancer, ne peut faire le diagnostic formel de ces lésions et constitue seulement un élément d'orientation diagnostique. C'est l'histopathologie qui apprécie le degré de néoplasie intra-épithéliale en fonction de la proportion d'éléments atypiques se substituant à l'épithélium normal.*

#### V. FRÉQUENCE DES FROTTIS ANORMAUX

En 1994 la fédération des Centres de Regroupement Informatique et Statistique en Anatomie et Cytologie Pathologiques (CRISAP) publiait une étude concernant 815 842 frottis réalisés en 1992 dont les résultats se répartissaient comme suit [78] (tableau II).

Ces chiffres sont tout à fait superposables à ceux publiés en Amérique du Nord rapportés par Ferenczy au congrès de Sydney (1996) (tableau III).

CONDUITE À TENIR DEVANT UN FROTTIS ANORMAL

*Tableau II*  
*Résultats de l'analyse de 815 842 frottis cervicaux de dépistage*  
*(CRISAP 1992)*

Normaux	606793	74,38 %
Sans valeur	19813	2,43 %
Inflammatoires	163256	20,01 %
Condylomes	13556	1,66 %
CIN 1	2558	0,31 %
CIN 2 et 3	3222	0,39 %
Suspects	583	0,07 %
Invasifs	300	0,04 %
Particuliers	5761	0,71 %
<b>TOTAL</b>	<b>815842</b>	<b>100,00 %</b>

*Tableau III*  
*USA. 55 millions de frottis/an*  
*(A. Ferenczy, Sydney 1996)*

Cancers Invasifs	13500	0,02 %
HGSIL	250000	0,45 %
LGSIL	1500000	2,72 %

Mais bien que récents, ces résultats ne précisent pas le nombre d'ASCUS. Les CRISAP les incluent peut-être dans les 20,01 % de frottis inflammatoires.

Jones, en 1995, fournit les résultats de 400 laboratoires de cytopathologie nord-américains [34] précisant le nombre d'ASCUS : 2,8 % parmi 4,8 % de frottis anormaux (tableau IV).

*Tableau IV*  
*Fréquence des anomalies malpighiennes répertoriées en 1993*  
*par le collège des cytopathologistes américains*

Diagnostic cytologique	Fréquence
ASCUS	2,80 %
LGSIL	1,60 %
HGSIL	0,40 %
<b>Total</b>	<b>4,80 %</b>

Le système de Bethesda individualisant les ASCUS a donc pour effet d'augmenter la fréquence des anomalies détectées qui pour Jones serait passée de 2 % avant Bethesda (2,48 % pour les CRISAP), à 4,8 % depuis.

Au total, ce ne sont, avec ces chiffres, que moins de 5 % des frottis qui nécessiteront des examens complémentaires.

## VI. CONDUITE À TENIR

La découverte d'un frottis anormal impose une prise en charge qui peut varier en fonction de l'anomalie, des habitudes des médecins, des disponibilités locales, mais aussi de la patiente.

La banalisation de cet examen de dépistage nous fait parfois oublier combien l'annonce de l'anomalie peut être angoissante pour une femme non préparée, et peut conduire à des réactions démesurées eu égard aux lésions dépistées. « Il ne faut pas oublier que l'on suspecte près d'une femme sur dix et que 1 sur plusieurs milliers seulement sera malade » nous rappelle Angel Raffle dans un éditorial récent [60]. Il nous paraît donc fondamental de bien informer nos patientes au moment du prélèvement. Les femmes doivent partir en sachant que :

- le frottis est un examen médical qui s'attache à détecter les lésions cancéreuses mais surtout précancéreuses;
- dans la très grande majorité des cas cet examen ne détecte aucune anomalie;
- la normalité ne conduit pas à un risque nul, mais témoigne d'un très faible risque de développer une néoplasie cervicale dans les années à venir;
- elles seront recontactées si leur frottis est de mauvaise qualité ou anormal sachant qu'une anomalie n'est pas synonyme de cancer, et que celles que l'on détecte sont toujours curables.

Le frottis du col utérin est un outil de dépistage mais n'est pas un outil diagnostique. Il n'est pas question de décider un traitement sur le résultat d'un frottis. La technique du « *see and treat* » employée dans de nombreuses équipes anglo-saxonnes nous paraît dangereuse. Elle consiste devant un frottis anormal à faire une colposcopie voire un simple test de Schiller et à retirer par électroréssection à l'anse diathermique la zone anormale. Son écueil principal est le taux excessif de résections inutiles, jusqu'à 30 % dans certaines séries, en cas de frottis faux positifs. La prise en charge thérapeutique devant un frottis anormal nécessite donc un examen clinique et des examens paracliniques complémentaires afin d'obtenir un diagnostic histologique.

*Devant un frottis anormal deux situations s'opposent :*

*– l'anomalie détectée impose une conduite à tenir clairement définie. C'est le cas par exemple des frottis ininterprétables qui doivent être refaits et des frottis de haut grade qui doivent conduire aux biopsies dirigées sous colposcopie.*

*– l'anomalie peut conduire à une attitude différente suivant les habitudes des cytopathologistes, les convictions du clinicien, les règles de prise en charge et le profil psychologique de la patiente. C'est le cas par exemple pour la prise en charge des ASCUS et des frottis de bas grade qui varie beaucoup d'un pays à l'autre, voire d'un praticien à l'autre dans notre pays.*

## **VI.I. Les situations où la prise en charge est univoque**

### ***VI.I.1. Frottis ininterprétable***

C'est celui pour lequel les cellules prélevées couvrent moins de 10 % de la surface de la lame, ou sont masquées à plus de 70 % par une inflammation ou un saignement. Sont également jugés ininterprétables les frottis transmis sans identification et/ou sans renseignements cliniques selon le TBS.

Le laboratoire de cytopathologie se doit de préciser sur le compte rendu remis au clinicien les raisons pour lesquelles aucune conclusion ne peut être formulée. Ces remarques seront utiles pour la prise en charge ultérieure.

**Les frottis ininterprétables doivent être refaits, en respectant toutefois un délai d'un à trois mois pour Austoker [4], voire 6 mois pour Miller [52], délai nécessaire pour qu'une cytologie puisse de nouveau être réalisée. En effet la réalisation plus précoce du contrôle risque de donner un matériel paucicellulaire rendant à nouveau l'interprétation délicate et augmente le taux de faux négatifs [6, 40]. Un délai de 1 à 3 mois nous paraît raisonnable.**

Les frottis ininterprétables en rapport avec une inflammation intense entraînant des modifications nucléaires réactionnelles, nécessiteront la prescription d'un traitement anti-infectieux local. Le contrôle cytologique sera réalisé au moins trois mois après le premier frottis, et au moins dix jours après l'arrêt du traitement anti-infectieux.

Chez la femme ménopausée, une œstrogénothérapie locale ou générale sera utile avant le contrôle si une atrophie majeure a rendu le frottis ininterprétable (2 mg d'œstradiol pendant 10 jours restaurent une trophicité parfaite).

### ***VI.1.2. Le frottis inflammatoire***

Une inflammation non spécifique se retrouve fréquemment chez les femmes porteuses de stérilet voire lorsque le frottis a été effectué trop près d'un rapport sexuel [4]. La conduite à tenir devant un frottis inflammatoire dépend avant tout de l'importance de l'inflammation, et de la gêne occasionnée dans l'analyse des cellules épithéliales. **Toutefois le frottis reste souvent interprétable. Il garde alors toute sa valeur et ne doit pas être contrôlé.**

**Le clinicien reste cependant seul juge de la nécessité réelle de refaire le frottis en fonction de ses constatations cliniques.**

### ***VI.1.3. Le frottis de cancer invasif***

**Les patientes dont le frottis est en faveur d'un cancer invasif doivent être revues rapidement voire adressées à un gynécologue oncologue.**

Deux situations peuvent se présenter :

- soit il s'agit d'un cancer invasif évident macroscopiquement : un ou plusieurs prélèvements biopsiques sont réalisés dans les zones suspectes et le bilan préthérapeutique programmé immédiatement. Le traitement associe classiquement une chirurgie d'exérèse large et une radiothérapie dont les modalités et la séquence varient selon les écoles ;
- soit le cancer n'est pas évident macroscopiquement : la colposcopie est indispensable. En effet, certains cancers invasifs non manifestes à l'œil nu deviennent évidents à l'examen colposcopique. Celui-ci permet alors de préciser la topographie des lésions et guidera la ou les biopsies.

### ***VI.1.4. Frottis en faveur d'une lésion de haut grade***

La découverte cytologique d'anomalies épithéliales à type de lésion de haut grade (HGSIL) impose un contrôle colposcopique d'emblée et la réalisation de biopsies dirigées [2, 21]. En effet, la valeur prédictive positive de ce test est de l'ordre de 70 à 90 % [27].

Dans le cas où les deux examens sont concordants, la biopsie confirmera le diagnostic de lésion de haut grade dans 73 % des cas [28]. Dans notre expérience, sur une récente série de 145 frottis de haut grade, lorsqu'il y a un aspect colposcopique évocateur (transformation atypique de grade 2 de la classification de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale) nous retrouvons une concordance diagnostique (biopsie-pièce de conisation) dans 93 % des cas, (CIN 2 ou 3 ou cancer micro-invasif). Elle n'est plus que de 50 % en cas de transformation atypique de grade 1 (toujours CIN 2 ou 3).

La sensibilité du frottis est donc bonne pour les lésions de haut grade. En l'absence d'anomalie colposcopique visualisée, il ne faudra pas conclure trop vite à un frottis faux positif. En pratique, devant un frottis de haut grade et l'absence d'anomalie colposcopique deux situations sont possibles :

- La colposcopie est satisfaisante et la jonction squamo-cylindrique vue, il n'y a pas d'anomalie : il faudra rechercher une lésion vaginale en faisant une colposcopie attentive « à reculons » de tout le fourreau vaginal, les valves du spéculum masquant volontiers une lésion antérieure ou postérieure, les lésions des faces latérales sont les seules faciles à mettre en évidence. S'il n'y a pas de lésion vaginale, ce n'est qu'après un contrôle cytologique négatif réalisé 3 mois plus tard qu'on reviendra à une surveillance habituelle;

- La colposcopie n'est pas satisfaisante et la jonction n'est pas vue, c'est pour nous l'indication de la réalisation d'un curetage endocervical à la curette de Kervokian :

- le curetage endocervical est positif, une conisation diagnostique est indiquée;

- le curetage est négatif, un contrôle cytologique sera fait 3 mois plus tard; si ce dernier est positif on envisagera une conisation. S'il est négatif, ce n'est qu'après trois frottis négatifs que l'on reviendra à une surveillance habituelle.

D'autres pourraient proposer une microcolposcopie : c'est une technique sûrement très intéressante pour un utilisateur entraîné. Sa diffusion très limitée pour ne pas dire confidentielle témoigne de sa difficulté. L'expérience que nous en avons faite ne nous a pas convaincu et nous ne l'utilisons pas dans notre arbre décisionnel.

**Au total, la valeur prédictive positive d'un frottis de haut grade étant supérieure à 70 %, c'est l'examen colposcopique de première intention qui sera indiqué pour guider la prise en charge.**

## **VI.2. Situations pour lesquelles la prise en charge est non univoque**

La conduite à tenir peut être difficile car il existe un large éventail entre le frottis strictement normal et les anomalies majeures. Il semble excessif d'imposer les mêmes investigations complémentaires quel que soit le type d'anomalie des frottis. Il faut trouver un moyen terme entre l'angoisse générée par ces investigations et le bénéfice escompté pour la patiente. Mais le risque associé aux anomalies intermédiaires n'est pas clai-

rement établi. Elles peuvent correspondre à des lésions de bas grade dont on sait la fréquence des régressions spontanées. Elles peuvent aussi parfois correspondre à des HGSIL voire dans de rares cas à des cancers invasifs. Surtout, il peut s'agir de manifestations inflammatoires banales.

Dans ces situations qui vont du frottis d'interprétation limitée au frottis de bas grade, trois solutions paraissent envisageables :

- contrôle du frottis ;
- colposcopie ;
- utilisation du typage viral.

• **La première consiste à répéter le frottis :**

Il est parfois difficile de faire comprendre aux patientes que la répétition du frottis ne doit pas être trop précoce pour les raisons que nous avons évoquées. On n'envisagera alors de réaliser une colposcopie que si le second frottis reste anormal ou a fortiori s'est aggravé. Dans le cas contraire (premier frottis de contrôle normal), on répète les frottis tous les 6 mois jusqu'à obtenir 3 frottis consécutifs normaux. C'est l'attitude proposée par beaucoup d'auteurs [79]. Elle a l'avantage de laisser le temps aux lésions bénignes de régresser, mais certains inconvénients ne permettent pas d'en faire la méthode de choix :

- elle expose à un retard de prise en charge s'il s'agit de lésions préinvasives et invasives ;
- ces frottis répétés peuvent inquiéter à tort certaines patientes qu'une colposcopie aurait rassurées d'emblée ;
- le nombre des contrôles cytologiques à prévoir expose à perdre de vue les patientes [1] ;
- la répétition du frottis conduit souvent à une conclusion identique.

Cette solution peut toutefois être envisagée chez les femmes bien suivies et disciplinées dont le passé cytologique est connu et a toujours été normal. Elle a surtout le mérite de poser peu de problèmes de logistique dans les pays où les colposcopistes sont peu nombreux ou la consultation de colposcopie coûteuse (Royaume-Uni, USA). Ce n'est pas le cas en France.

• **La deuxième solution consiste à proposer un examen colposcopique** à toutes les femmes présentant un frottis de LGSIL ou d'ASCUS. Les avantages en sont multiples :

- permettant de réaliser si nécessaire une biopsie dans le même temps et d'avoir ainsi un diagnostic histologique précis ;
- rassurant les patientes dont l'examen colposcopique est normal ;
- diminuant le risque de passer à côté d'une lésion de haut grade ou d'une lésion invasive ;
- permettant une première orientation thérapeutique ;

- diminuant le nombre de perdues de vue.
- Cette méthode a cependant des inconvénients :
- augmentant le nombre de femmes à voir en colposcopie ;
  - ce contrôle peut être vécu comme angoissant par certaines ;
  - la colposcopie nécessite une formation spécifique et une pratique régulière ;
  - surtout son inconvénient principal est son manque de spécificité augmentant donc le nombre de biopsies inutiles générant des traitements excessifs et majorant le coût du dépistage.

• **La troisième solution consiste à associer au frottis de contrôle un typage viral** : les femmes ayant un typage positif pour les virus oncogènes (16, 18, 31, 33...) bénéficiant seules d'une colposcopie, tandis que celles dont le typage est resté négatif peuvent être rassurées [15, 56].

Il semble en effet que l'absence d'HPV oncogène au sein du prélèvement ait une grande valeur prédictive négative face au risque de développer un cancer invasif [24, 26, 43].

Mais cette méthode nous paraît avoir plusieurs inconvénients :

- un HPV test positif pour les virus 16, 18, 31 ou 33 sans lésion décelable en colposcopie est une source d'angoisse pour les patientes, d'autant qu'il n'est pas possible de leur proposer un traitement de cette infection ;
- le portage viral est très fréquent chez les femmes jeunes, jusqu'à 30 % entre 20 et 30 ans dans de nombreuses séries ;
- le coût du typage viral est important.

Plusieurs publications récentes permettent de comparer la rentabilité du frottis de contrôle, du typage viral ou de l'association des deux à la colposcopie d'emblée dans la prise en charge des frottis LGSIL ou ASCUS. La sensibilité et la spécificité d'un deuxième frottis réalisé seul sont comparables à celles du typage seul. En revanche, la sensibilité d'un frottis associé à un typage viral est meilleure que celle d'un deuxième frottis seul, mais la spécificité est moins bonne et le coût est bien sûr supérieur [13, 26, 76]. En fait il semble que la mise en évidence du virus ne soit pas suffisante et mesurer la charge virale augmente la rentabilité du dépistage des lésions dysplasiques [13].

Au total, l'avantage des explorations colposcopiques faites d'emblée est probablement supérieur à leurs inconvénients et les données de la littérature n'ont pas permis de montrer la supériorité du typage viral associé à un deuxième frottis par rapport à un examen colposcopique d'emblée.

Il faut donc différencier l'attitude face à un frottis d'interprétation limitée, à un frottis de bas grade et à un ASCUS.



## Quelle sera donc la conduite à tenir ?

### VI.2.1. *Frottis de bas grade*

Toutes les séries de la littérature montrent en cas de frottis de bas grade un pourcentage élevé de lésions de haut grade de 10,7 à 47 % [34] (30 % dans notre série), voire des cancers invasifs (0,2 % pour Jones).

C'est pour nous la justification de la colposcopie de première intention :

- Le frottis de contrôle pourrait se justifier car certaines lésions vont régresser et pour Jones 2/3 des frottis de contrôle étaient normaux, économisant donc nombre de colposcopies et d'examen histologiques. Mais parmi les frottis revenus à la normale au premier contrôle, Jones retrouve à l'histologie encore 18 % de lésions de haut grade ;

- Le typage viral n'a pas fait la preuve de sa supériorité dans cette indication, comparé au frottis de contrôle.

Ces éléments plaident pour l'examen colposcopique d'emblée d'autant qu'en France le recours à la colposcopie est aisé.

Pour comparer la rentabilité de la colposcopie d'emblée au frottis dans les lésions de bas grade, Sherlaw [65] a montré selon un modèle mathématique que l'incidence du cancer du col pouvait être diminuée de 66 et 64 % selon que l'on utilise respectivement le contrôle colposcopique immédiat ou le contrôle cytologique régulier. De même Johnson en 1993 a comparé deux groupes de femmes présentant un frottis de bas grade : les unes bénéficiaient d'une colposcopie immédiate, les autres étant surveillées par cytologie. Le risque de développer un cancer invasif à long terme n'était pas significativement différent dans les deux groupes, mais la surveillance des femmes du groupe cytologie avait coûté beaucoup plus cher [31].

Il nous semble donc que dans les LGSIL l'examen colposcopique doit être fait d'emblée.

### VI.2.2 *ASCUS*

Ils ne devraient pas dépasser 5 % de l'ensemble des frottis mais atteignent 10 % dans certains laboratoires [64, 70].

Ces frottis peuvent aussi bien correspondre à un col normal ou en cours de réparation, qu'à des lésions préneoplasiques authentiques, voire exceptionnellement à des cancers invasifs [23, 54].

En effet, selon les données de la littérature, face à un ASCUS la prévalence de cols normaux varie de 10 à 80 % et la prévalence des CIN 2 et 3 de 3 à 31 % [8, 33, 47, 49, 70].

En pratique, le recours d'emblée à la colposcopie, s'il nous semble optimal, est difficilement réalisable étant donné le nombre important d'examen qu'il faudrait réaliser. La prévalence des lésions de haut grade reste modérée et le contrôle cytologique quatre à six mois plus tard semble être

le meilleur compromis. Après trois frottis ultérieurs normaux, on reviendra à une surveillance habituelle ; si les frottis restent anormaux, un contrôle colposcopique s'imposera. Il faut obtenir un examen colposcopique satisfaisant avant de conclure à un faux positif et de revenir à une surveillance habituelle.

### **VI. 2. 3 AGUS**

Le frottis d'AGUS (*Atypic Glandular cell of Undetermined Signification*) est une situation d'exception. Y entrent toutes les cellules glandulaires endocervicales ou endométriales qui ne sont pas franchement bénignes.

La prévalence d'atypies glandulaires se situe entre 0,13 et 2,5 % : 0,167 % pour Duska [19].

Dans notre expérience, ces frottis sont excessivement rares, ils peuvent correspondre à un CGIN, à un adénocarcinome in situ ou invasif ou à une néoplasie endométriale [20].

Dans une série de 201 cas Duska [19] rapporte 34,2 % de lésions de haut grade, et 8,2 % de cancers invasifs. Celles-ci sont 2 fois plus fréquentes quand, aux anomalies des cellules glandulaires, s'associent sur les frottis des anomalies des cellules malpighiennes.

L'évaluation colposcopique des frottis d'AGUS est difficile étant donné la localisation fréquemment endocervicale et la difficulté de réaliser une biopsie assez haut. Ce qui amène en cas de colposcopie non satisfaisante à la réalisation d'un curetage endocervical et d'une biopsie d'endomètre.

Face à un frottis d'AGUS avec colposcopie non contributive, curetage endocervical négatif, le contrôle du frottis devra être envisagé dans les six mois avant de revenir à la surveillance habituelle. Si le frottis de contrôle évoque toujours un AGUS, la résection endocervicale à visée diagnostique ainsi qu'un curetage endométrial seront proposés.

#### ***VI.2.4. Une situation particulière est représentée par les frottis d'interprétation limitée***

Ils correspondent à toutes les situations dans lesquelles 50 % à 70 % des cellules présentes sur la lame ne peuvent être étudiées, ou à l'absence de cellules endocervicales [32]. Les avis divergent quant à la nécessité de visualiser des cellules endocervicales sur la lame : indispensables pour beaucoup d'auteurs tels Mauney [48], qui retrouve 2,3 fois plus d'anomalies lorsqu'elles sont présentes. D'autres sont plus nuancés : leur présence ne modifierait pas le taux de détection ni le taux de faux négatifs [42, 48, 67]. Les frottis permettent toutefois de donner des informations utiles et ne doivent pas nécessairement être contrôlés surtout quand on y observe du

mucus témoin que la jonction squamo-cylindrique a été intéressée par le prélèvement.

Le clinicien jugera de la nécessité de recontrôler en fonction des antécédents cytologiques de la patiente et de ses constatations cliniques.

Une insuffisance de renseignements cliniques et anamnestiques pour les cytopathologistes va également limiter l'interprétation.

**On peut donc résumer la prise en charge par : colposcopie d'emblée pour les frottis de haut grade et de bas grade, contrôle du frottis pour les ASCUS et les AGUS.**

## CAS PARTICULIERS

La prise en charge est identique chez la femme enceinte, après la ménopause ou en cas d'antécédent de pathologie cervicale. Néanmoins, il faut insister sur quelques particularités.

### **1. Frottis anormal et grossesse**

C'est une éventualité à laquelle on n'est pas très souvent confronté car beaucoup de médecins ne font pas de frottis pendant la grossesse, arguant que la cytologie est moins fiable [5]. Il ne faut pourtant pas négliger cette opportunité chez les femmes ne se soumettant pas au dépistage et qui ne rencontrent le gynécologue qu'à cette occasion.

La colposcopie est réalisée dans les mêmes indications qu'en dehors de la grossesse. L'interprétation en deuxième partie de la grossesse est plus difficile en raison de l'œdème et de la cyanose liés à l'hypervascularisation et à l'hyperplasie des glandes endocervicales. Seul avantage, la jonction squamo-cylindrique est plus souvent visible (100 % des cas pour Stafil [8]). Si une ou plusieurs biopsies sont nécessaires, elles ne sont nullement contre-indiquées, seront plus volontiers source de saignement qui se tarira par simple pression dans la majorité des cas, nécessitera exceptionnellement une touche d'électrocoagulation. Le curetage endocervical est contre-indiqué.

Ce n'est que dans les cas de suspicion de cancer invasif impossible à prouver à la biopsie qu'on fera une conisation en sachant que le risque est double : hémorragie et interruption prématurée de grossesse, et que les marges ne sont saines que dans environ 50 % des cas. En cas de lésion de bas grade ou de haut grade, il faut reporter leur prise en charge après l'accouchement qui sera autorisé par voie basse.

## 2. Frottis anormal et ménopause

C'est une période où il faut être vigilant puisqu'elle offre deux particularités divergentes :

- d'une part, les faux positifs de la cytologie sont beaucoup plus nombreux et les lésions sont plus rares : 10,7 % des lésions précurseurs se rencontrent après 50 ans [9]. Kaminski [35] insiste sur la relation étroite entre atypies cellulaires et atrophie post-ménopausique. Après correction de la carence œstrogénique, 83 % des frottis se normalisent et il ne persiste que 16 % d'atypies ;

- d'autre part, quand les lésions sont effectives, elles sont beaucoup plus souvent préinvasives ou invasives (18 % après 50 ans) [75].

La colposcopie est rarement parfaitement concluante du fait de la localisation endocervicale ou tout au moins de la propagation endocervicale des lésions.

En cas de lésion de haut grade, la jonction n'est visible que dans 20 % des cas alors qu'elle l'est dans 75 % avant la ménopause.

## 3. Frottis anormal et antécédent de pathologie cervicale

Un antécédent de pathologie cervicale traitée ou non, voire un seul antécédent de frottis anormal sont très importants à prendre en compte et c'est à nos yeux la seule justification de cette directive du TBS qui recommande de classer ininterprétables les frottis sans renseignements cliniques.

- *en cas de pathologie cervicale traitée*, les récurrences ne sont pas rares sur le mode intraépithélial [73] mais aussi sur le mode invasif [7]. La colposcopie est plus souvent équivoque, le recours à la biopsie est indispensable au moindre doute cytologique ;

- *en cas de pathologie cervicale non traitée*, ou d'antécédent de frottis anormal, il faut se rappeler que l'histoire naturelle du cancer du col s'étend sur plusieurs années. La normalisation sans traitement d'un frottis n'était peut-être qu'un faux négatif d'une lésion qui a continué d'évoluer. La prise en charge doit être rigoureuse ; Kirby [38] a rapporté 5 cas de cancers invasifs après plusieurs frottis normaux intercalaires.

## EN CONCLUSION

En conclusion, la conduite à tenir devant un frottis anormal reste actuellement en France très conventionnelle et schématiquement, elle nous semble pouvoir se résumer à :

- colposcopie d'emblée à partir des bas grades ;
- contrôle des frottis dans les ASCUS.

Elle sera probablement sujette à modification dans les années à venir en raison :

- des modifications des techniques cytologiques : le frottis en couche mince permet une étude cytologique plus performante qui diminue considérablement la proportion des frottis ininterprétables ou d'interprétation limitée ;

- peut-être de l'apport de la lecture automatisée ;

- des progrès du typage viral avec des méthodes de détection plus sensibles reconnaissant un plus grand nombre d'HPV oncogènes et permettant l'évaluation concomitante de la charge virale. Si les travaux en cours se confirment on peut imaginer qu'en cas de frottis anormal le typage précisera à lui seul la conduite à tenir ;

- peut-être de l'introduction de nouvelles méthodes de dépistage et d'évaluation telle *Polar Probe*.

## Bibliographie

1. Alanen KW, ElitM, Molinaor PA, McLachlin CM. Assessment of cytologic follow up as the recommended management for patients with atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer*, 1998; 84,1: 5-10.

2. Al-Nafussi AI, Colquhoun MK, Williams ARW. Accuracy of cervical smears in predicting the grades of cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Cancer*, 1993; 3: 89-93: .

3. ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), recommanda-

tions pour la pratique clinique. Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Le frottis du col de l'utérus. Avril 98.

4. Austoker J. Cancer prevention in primary care. Screening for cervical cancer. *BMJ*, 1994; 309: 241-248.

5. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1995; 62: 31-6.

6. Bishop JW, Hartinger JS, Pawlik GF. Time interval effect on repeat cervical smears results. *Acta Cytol*, 1997; 41: 269-76.

7. Boulanger JC, Gondry J. Cancers invasifs après traitement conservateur des lésions épithéliales du col utérin. Résultats d'une enquête nationale. *Gynécologie*, 1991; 42, 3: 186-190.
8. Boulanger JC, Gondry J. Lésions précancéreuses du col utérin. Mises à jour en gynécologie obstétrique XVIIe journées nationales. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Vigot Ed. Paris, 1993.
9. Boulanger JC, Gondry J. La stratégie thérapeutique des dysplasies cervicales est-elle différente après la ménopause. *Reprod Humaine et Hormones*, 1997; X, 7: 519-529.
10. Boulanger JC, Gondry J. Pourquoi reste-t-il des cancers invasifs en 1998 ? (à paraître).
11. Buntin F, Brouwers M. Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomised and quasi-randomised studies. *Br Med J*, 1996; 313: 1285-90.
12. Campion MJ, Mc Cance DJ, Cuzick J, Singer A. Progressive potential of mild cervical atypia-prospective cytological, colposcopic and virological study. *Lancet*, 1986: 237-240.
13. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172: 946-54.
14. Cullimore JE, Rollason TP, Luesley DM, Ward K, Waddell C, Jordan JA. Invasive cervical cancer after laser vaporization for cervical intraepithelial neoplasia: a 10 years experience. *JGynecol Surgery*, 1990; 6, 2: 103-110.
15. Cuzick J, Szarewski A, Terry G et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet*, 1995; 345: 1533.
16. Davey DD, Naryshkin S, Nielsen ML, Kein TS. Atypical squamous cells undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. *Diagn Cytopathol*, 1994; 11: 390-6.
17. Dey P, Collins S, Desai M, Woodman C. Adequacy of cervical cytology sampling with the Cervex brush and the Aleybury spatula: a population based randomised controlled trial. *Br Med J*, 1996; 313: 721-3.
18. Di Bonito L, Falconieri G, Tomasic G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S. Cervicalcytopathology. An evaluation of its accuracy based on cytohistologic comparison. *Cancer*, 1993; 72: 3002-6.
19. Duska LR, Flynn CF, Chen A, Whall Strojwas D, Goodman A. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Obstet Gynecol*, 1998; 91,2: 278-282.
20. Eddy GL, Strumpf KB, Wojtowycz MA, Piraino PS, Mazur MT. Biopsy findings in five hundred thirty-one patients with atypical glandular cells of uncertain significance as defined by the Bethesda system. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 177, 5: 1188-1195.
21. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of pap test accuracy. *Am J Epidemiol*, 1995; 141: 680-9.
22. Ferenczy A. Communication orale 9e congrès de colposcopie et de pathologie cervicale - Sydney 1996.
23. Fletcher A, Metaxas N, Grubb C, Chamberlain J. Four and half year follow up of women with dyskaryotic cervical smears. *BMJ*, 1990; 301: 641-4.
24. Gaarenstroom KN, Melker TP, Walboomers JMM, Van Den Brule AJC, Van Bommel PFJ, Meyer CLJM et al. Human papillomavirus DNA and genotypes : prognostic factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*, 1994; 4: 73-8.
25. Hammond R. Management of women with smears showing mild dyskaryosis. *BMJ*, 1994; 308: 1383-4.
26. Hatch KD, Schneider A, Abdel-Nour MW. An evaluation of human papillomavirus testing for intermediate-and high risk types as triage before colposcopy. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172: 1150-7.
27. Hellberg D, Axelsson O, Gad A, Nilsson S. Conservative management of the abnormal smear during pregnancy. A long term follow up. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1987; 66: 195-9.
28. Higgins RV, Hall JB, Mcgee JA, Laurent S, Alvarez RD, Partridge. Appraisal of the modalities used to evaluate an initial abnormal Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol*, 1994; 84-2: 174.

29. Hilgarth M, Menton M. The colposcopic screening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1996; 65: 65-69.
30. Horowitz IR. Improving the cost-effective evaluation and management of atypical squamous cells of undetermined significance and low grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer*, 1998; 84, 1: 1-4.
31. Kaminski PF, Soroski JI, Wheelock JB, Stevens CW. The significance of atypical cervical cytology in an older population. *Obstet Gynecol*, 1989; 73: 13-15.
32. Kurman R. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Solomon D. New York - Springer Ed - Verlag Inc. 1994.
33. Johnson N, Surmon J, Thornton JG, Lilfort RJ, Johnson VA, Peel KR. Decision analysis for best management of mildly dyskaryotic smear. *Lancet*, 1993; 342: 91-6.
34. Jones BA. Rescreening in gynecologic cytology. Rescreening of 3762 previous cases for current high-grade squamous intraepithelial lesion and carcinoma. A college of American Pathologist Q-Probes study of 312 institutions. *Arch Pathol Lab Med*, 1996; 119: 1097-1103.
35. Jones MH. The management of the mildly dyskaryotic smear. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994; 101: 474-476.
36. Jones MH. Impact of the Bethesda System. *Cancer supplement*, 1995; 76,10: 1914-1918.
37. Kaufman RH. Atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion: diagnostic criteria and management. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175, 4: 1120-1128.
38. Kavak ZN, Eren F, Pekin S, Kullu S. A randomized comparison of the Papanicolaou smear collection methods. *Aust N Z J Obstet Gynecol*, 1995; 35: 446-9.
39. Kirby AJ, Spiegelhalter DJ, Day Ne, Fenton L, Swanson K, Mann EMF, Macgregor JE. Conservative treatment of mild/moderate cervical dyskaryosis: long-term outcome. *Lancet*, 1992; 339, 4: 828-831.
40. Koonings PP, Dickinson K, d'Ablaing G, Schlaerth JB. A randomized clinical trial comparing the cytobrush and cotton swab for Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol*, 1992; 80: 241-5.
41. Koss LG. *Diagnostic cytology 4e Ed*. Philadelphia, JB Lippincott, 1994.
42. Koss LG. Dysplasia: a real cancer or a misnomer? *Obstet Gynecol*, 1978; 51: 374-379.
43. Kost ER, Snyder RR, Schwartz LE, Hankins GD. The « less than optimal » cytology: importance in obstetrics patients and in a routine gynecologic population. *Obstet Gynecol*, 1993; 81: 127-130.
44. Koutsky LA, Homes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Bekmann AM et al. A cohort study of risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med*, 1992; 327: 1272-8.
45. Lee KR, Minter LJ, Crum CP. Koilocytic atypia in Papanicolaou smears - reproducibility and biopsy correlations. *Cancer*, 1997; 81, 1: 10-15.
46. Letaief SE, Izard JY. Augmentation du rapport nucléocytoplasmique des cellules de l'exocol utérin après la ménopause. Analyse morphométrique. *Arch Anat Cytol Path*, 1985; 33, 2: 80-82.
47. Lonky NM, Navarre GL, Saunders S, Sadeghi M, Wolde-Tsadik G. Low-grade Papanicolaou smears and the Bethesda system: a prospective cytohistopathologic analysis. *Obstet Gynecol*, 1995; 85: 716-20.
48. Mauney M, Eide D, Sotham J. Rates of condyloma and dysplasia in Papanicolaou smears with and without endocervical smears. *Diagnostic cytopathology*, 1990; 6: 18-21.
49. Mayeaux EJ, Harper MB, Abreo F, Pope JB, Phillips GS. A comparison of the reliability of repeat cervical smears and colposcopy in patients with abnormal cervical cytology. *J Fam Pract*, 1995; 40: 57-62.
50. McGoogane. *Cervical Cancer following negative smears*. New Developments in cervical cancer screening and prevention. Franco & Monsonego Ed pp. 169-177. Blackwell Science, 1997.
51. Menegoz F, Arveux P, Magne V, Ferlay J, Black RJ. Cancer incidence and mortality in France in 1975-1995. à paraître dans *Europ J of cancer*.
52. Miller AG, Anderson G, Brisson J, Laidlaw J, Le Pitre N, Malcolmson P, Mirwaldt P, Stuart G, Sullivan W. Report of a national workshop on screening for cancer of

- the cervix. *Can Med Assoc J*, 1991; 145 (10): 1301-1325.
53. Monsonego J, Valensi P, Zerati L, Clavel C, Birembaut P. Simultaneous effects of aneuploïdie and oncogenic human papillomavirus on histological grade of cervical intraepithelialneoplasia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104: 723-727.
54. Montz FJ, Monk BJ, Mc Cabe, Fowler J, Nguyen L. Natural history of the minimally abnormal Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol*, 1992; 80,3: 385-8.
55. Mottot C, Marsan C, Jagueux M. Références terminologiques en pathologie cervicale utérine. Consensus morphologique sur les néoplasies du col utérin. Paris Tolbiac 1991. *Arch Anat Cytol Path*, 1991; 196-203.
56. Mouldt AJ, Singer A. Human papillomavirus testing for diagnosis triage of minor-grade. Cytological abnormalities: the european perspective. In *New Developments in cervical cancer- screening and prevention*. Edited by Eduardo Franco & Joseph Monsonego. Blackwell Science 1997.
57. Nasu I, Meurer W, Fu YS. Endocervical glandular atypia and adenocarcinoma: a correlation of cytology and histology. *Int J Gynecol Pathol*, 1993; 12: 208-218.
58. Nieminen P, Kallio M, Hakama M. The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri. *Obstet Gynecol*, 1995; 85: 1017-21.
59. Parazzini F, Sideri M, Restelli S, Schettino F, Chatenoud L, Crosignani PG. Determinants of high grade dysplasia among women with mild dyskaryosis on cervical smear. *Obstet Gynecol*, 1995; 86,5: 754-757.
60. Raffle AE, Alden B, Mackenzie EFD. Detection rates for abnormal cervix smears: what are we screening for? *Lancet*, 1995; 345: 1469-73.
61. Rammou-Kima, Anaguostopoulo I, Somousa M. Comparison of spatula and non spatula methods for cervical sampling. *Acta Cytologica*, 1991; 35: 69-75.
62. Richart R. *JNCI*, 1995; 87: 78.
63. Rosenberg SK, Greenberg MD, Reid R. Sexually transmitted papillomaviral infection in men. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1987; 14: 495-512.
64. Shafi MI. Management of women with mild dyskaryosis. Cytological surveillance avoids overtreatment. *BMJ*, 1994; 309: 590-1.
65. Sherlaw JC, Gallivan S, Jenkins D, Jones MH. Cytological screening and management of abnormalities in prevention of cervical cancer: an overview with stochastic modelling. *J Clin Pathol*, 1994; 47: 430-5.
66. Shumsky AG, Stuart E, Nation J. Carcinoma of the cervix following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 1994; 53, 50-54.
67. Sidawy MK, Tabbara SO, Silverberg SG. Should we report cervical smears lacking endocervical component as unsatisfactory. *Diagnostic Cytopathology*, 1992; 8: 567-570.
68. Slawson DC, Bennett JH, Simon LJ, Herman JM. Should all women with cervical atypia be referred for colposcopy : a HARNET study. *J Fam Pract*, 1994; 38: 387-92.
69. Sprenger E, Schwarzmann P, Kirkpatrick M, Fox W, Heinzerling RH, Geyer JW, Knesel EA. The false negative rate in cervical cytology. Comparison of monolayers to conventional smears. *Acta Cytol*, 1996; 40: 81-9.
70. Taylor RR, Guerrieri JP, Nash JD, Henry MR, O'connor DM. Atypical cervical cytology. Colposcopic follow-up using the Bethesda system. *J Reprod Med*, 1993; 38: 443-7.
71. Tranbaloc P. Comment interpréter un frottis cervico-vaginal ? Impact médecin hebdo - les dossiers du praticien. *Les dysplasies cervicales*, 1996; n° 326: 7-13.
72. Tranbaloc P. Épidémiologie des lésions cervicales pré-néoplasiques et néoplasiques après la ménopause. *Reprod Humaine et Hormones*, 1997; X,7: 467-470.
73. Vermersch P, Leroy JL. Les dysplasies cervicales. Evaluation des traitements conservateurs à propos de 324 observations suivies de 1 à 15 ans. Thèse de doctorat en médecine, Lille avril 1992.
74. Weidmann C, Schaffer P, Hedelin G, Arvelx P, Chaplain G, Exbrayat C et al. L'incidence du cancer du col de l'utérus regresse régulièrement en France. *BEH*, 1998; 5: 17-19.
75. Wetrich DW. An analysis of the factors involved in the colposcopic evaluation of 2194 patients with abnormal papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol*, 1986; 154: 1339-1349.
76. Wright TC, Sun XW, Koulos J. obser-



vations suivies de. Comparison of management algorithms for evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol*, 1995; 85: 202-10.

77. Tolbiac 1991. Consensus morphologique sur les néoplasies du col utérin. Paris Tolbiac 1991. *Arch Anat Cytol Path*, 1991; 196-203.

78. Les frottis cervico-vaginaux de dépistage - Analyse de 815842 examens réalisés en 1992. CRISAP France juin 1994. Vidonne Ed. Dijon 1994.

79. Linee guida per la gestione delle pazienti con pap-test anormale. Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale. Roma 3 ottobre 1997.