

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Utilisation des tests HPV en pratique

K. MORCEL¹, V. LAVOUÉ^{1, 2}, J.-P. HARLICOT¹, F. FOUCHER^{1, 2},
E. BAUVILLE¹, J. COIFFIC¹, J. LEVÊQUE^{1, 2}
(Rennes)

QUESTIONS À CHOIX MULTIPLES

Une patiente ayant un frottis ASC-US :

1. statistiquement est porteuse de virus HPV à haut risque dans 50 % des cas ;
2. peut se voir proposer un test HPV ;
3. a un risque de lésion CIN2+ de 50 % ;
4. doit nécessairement bénéficier d'une colposcopie.

1 - Service de Gynécologie - CHU Anne de Bretagne - 16 boulevard de Bulgarie
BP 90347 - 35203 Rennes cedex 2

2 - Département d'Oncologie Chirurgicale - CRLCC E. Marquis - Avenue de la Bataille
Flandres Dunkerque - C.S. 44229 - 35042 Rennes cedex

Correspondance : Jean Levêque - E-mail : jean.leveque@chu-rennes.fr

Devant un frottis ASC-H :

1. vous pratiquez d'emblée une colposcopie ;
2. si la colposcopie est ininterprétable :
 - a. vous rassurez la patiente et proposez un suivi cytologique à 6 mois en raison d'un risque faible de lésion de haut grade (< 10 % de CIN2+) ;
 - b. vous demandez un test HPV : il ne sera positif que de 20 à 30 % des cas, voire plus si la patiente a plus de 35 ans ;
 - c. vous effectuez une conisation d'emblée.

Quel est votre protocole de suivi après conisation pour CIN3 ?

1. colposcopie à 3 mois puis cytologie annuelle à vie ;
2. test HPV et cytologie à 6 mois puis annuellement à vie ;
3. colposcopie seulement si cytologie positive et/ou test HPV positif ;
4. reprise de la conisation en cas de marges non in sano.

INTRODUCTION

Le prérequis indispensable au développement des lésions malignes et pré-malignes du col utérin est la persistance d'une infection par Papilloma Virus Humain à Haut Risque (hr-HPV) [1, 2]. Deux tests diagnostiques sont disponibles en routine clinique permettant de rechercher les hr-HPV les plus communément en cause (HPV 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68) dont l'efficacité est comparable [3, 4] : Amplicor® (Roche Diagnostics) et Hybrid Capture 2® (Digene Corp.).

Actuellement, la seule indication soumise au remboursement du test (coût 48,60 €) reste en complément d'un frottis de signification indéterminée (soit là où le test HPV a fait la preuve de son intérêt) : cependant, la recherche d'hr-HPV peut être utile au clinicien dans 3 situations particulières :

- le triage des anomalies cytologiques mineures (i.e. après frottis ASC-US (« Atypical Squamous Cell of Uncertain Significance »),

- AGC (« Atypical Glandular Cells »), L-SIL (« Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion ») ;
- l'aide à la décision thérapeutique (i.e. gestion des CIN1 (« Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 »), coloscopies non satisfaisantes, lésions glandulaires, ces 2 derniers points étant abordés lors du chapitre précédent) ;
 - la surveillance après conisation.

LE RATIONNEL DE L'UTILISATION DU TEST HPV

Il est basé en pratique clinique sur 2 éléments :

- la très forte valeur prédictive négative du test HPV [4] : l'absence de virus hr-HPV garantit à plus de 98 % qu'il n'existe pas de lésions de haut grade (CIN2+, AIS (adénocarcinome in situ), cancer invasif ; a contrario un test HPV positif ne signifie pas que le col infecté soit porteur de lésions pré-malignes ou malignes : on estime en effet qu'environ 15 % des patientes ayant un frottis normal sont porteuses de virus HR-HPV et que 80 % d'entre elles vont « clairer » ce virus (l'élimination spontanée du virus peut être moindre chez les patientes fumeuses, ayant une forte charge virale, immuno-déprimées, génétiquement prédisposées (groupes HLA particuliers), grandes multipares, utilisatrices prolongées de contraception orale œstro-progestative, victimes d'IST...) [5] ;
- la prévalence de l'infection hr-HPV varie selon l'âge : le pic de l'infection se situe vers 20-25 ans avec un deuxième pic en péri-ménopause mal compris (réinfestations, réactivations d'infections anciennes) [6]. Ainsi, un âge-seuil de 35 ans au-delà duquel la prévalence de l'infection par hr-HPV chute drastiquement est retenu pour discuter de la place du test HPV dans certaines indications.

Le triage des atypies cytologiques mineures

1. *Frottis ASC-US*

Les frottis ASC-US représentent environ 150 000 frottis sur les 6 millions de frottis annuels en France : la prévalence de l'hr-HPV

dans ce groupe particulier est importante avec 45 à 60 % de positivité des tests HPV. Il convient de souligner que ces frottis ASC-US représentent un mode de découverte fréquent des lésions histologiques de haut grade [7].

La Haute Autorité de santé (HAS, ex. ANAES) propose 3 attitudes face à ces frottis équivoques : le test HPV, la répétition du frottis à 6 mois ou la colposcopie d'emblée (rappelons que la colposcopie est conseillée en cas de positivité de la recherche d'hr-HPV ou de frottis anormal) [4]. La méta-analyse d'Arbyn [8] donne l'avantage au test HPV en particulier par sa plus grande sensibilité par rapport à la répétition du frottis (Tableau I).

La simplicité de réalisation des tests HPV lorsque les frottis sont effectués en phase liquide fait que, en pratique, de nombreux cliniciens privilégient la recherche d'hr-HPV (test Réflexe) en cas de frottis ASC-US.

Tableau I : Comparaison des tests HPV et de la répétition des frottis pour détecter des lésions histologiques CIN2+ (d'après [8])

Seuil de détection : CIN2+	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
Test HC2® (RLU > 1)	94,8 %	67,3 %	26,4 %	99 %
Frottis répétés	81,8 %	57,6 %	11,8 %	96,7 %

2. Frottis ASC-H

En raison de la forte prévalence des lésions histologiques CIN2+ en cas de frottis ASC-H (50 % dont 30 % de CIN3 dans la ALTS Study [9]), la HAS recommande la pratique d'une colposcopie d'emblée [3] : cependant les recommandations n'abordent pas le problème de la colposcopie non interprétable. La prévalence de l'infection HPV est naturellement importante chez les femmes ayant un frottis ASC-H (84 % dans la ALTS Study [9]) : toutefois, l'âge peut représenter un facteur discriminant, puisque dans cette même étude la prévalence varie de plus de 85 % à 40 % selon que les patientes ont moins ou plus de 35 ans [9]. Ainsi, chez les patientes de plus de 35 ans ayant un frottis ASC-H, le test HPV sera négatif dans 60 % des cas (soit ce que l'on observe peu ou prou dans les frottis ASC-US).

Chez une patiente ayant un frottis ASC-H et dont la colposcopie n'est pas interprétable, un test HPV s'il est négatif (ce qui n'est pas exceptionnel après 35 ans) peut permettre de surseoir à une conisation diagnostique.

3. Frottis AGC

Les recommandations de la HAS [3, 4] introduisent la notion de test HPV en raison de la fréquence des lésions malpighiennes dans ces frottis (10 à 50 %). La littérature est peu disert en raison de la rareté des frottis AGC, cependant Krane [10] souligne la forte sensibilité du test HPV en particulier en cas de lésions squameuses associées (94 %) où il possède une très forte valeur prédictive négative (99 %). Derchain a étudié l'intérêt du test HPV chez 146 patientes présentant des lésions AGC [11] :

- 38 % des patientes avaient un test HPV positif mais avec une répartition très inégale ;
- les 124 patientes avec un frottis AGC pur avaient un test HPV positif dans 29 % des cas ;
- tandis que les femmes avec un frottis AGC + HSIL avaient un test positif dans 93 % des cas ;
- et celles avec un frottis AIS dans 71 % des cas.

Donc, dans les frottis AGC, le test HPV s'il est positif est corrélé à : (a) la présence d'une lésion épithéliale, (b) à la gravité des lésions sous-jacentes à la cytologie. Dans une autre étude portant sur 144 cas de frottis AGC dont 103 furent suivis, chez les 57 patientes ayant un test HPV - il était observé seulement 1 cas de CIN, tandis que l'on notait 37 cas de CIN et AIS chez les 43 patientes HPV+ [12]. Un travail récent numériquement important (317 patientes présentant des lésions cytologiques glandulaires atypiques) corrobore ces données [13] :

- chez les 20,19 % des patientes HPV positives, ont été retrouvés 18 adénocarcinomes in situ (AIS) et 22 CIN2+ (soit 62,50 % de lésions de haut grade) ;
- alors que n'ont été notés que 3 AIS et 1 CIN2+ chez les 253 patientes HPV négatives ;
- donnant chez les patientes ayant un frottis AGC une sensibilité du test HPV de 91,0 % pour une spécificité de 91,2 %.

Ainsi, le test HPV peut aider à la gestion des frottis AGC où la colposcopie n'est pas interprétable et les explorations endo-utérines négatives, certainement chez les patientes de plus de 35 ans : sa positivité doit inciter à des explorations plus poussées, mais à l'inverse il ne permet pas de conclure s'il se révèle négatif.

4. Frottis L-SIL

La HAS a tranché en 2004 [4] sur l'absence d'intérêt du test HPV dans les frottis L-SIL en se basant sur les résultats tirés de la ALTS Study [14] où la prévalence des hr-HPV chez les 642 patientes suivies était de 82,9 % : la spécificité trop faible du test HPV n'autorise pas son utilisation dans le cas de frottis L-SIL en triage. Dans cette étude avec un seuil de détection des lésions CIN3 à 2 ans, la colposcopie offrait une meilleure sensibilité (55,9 %) que la surveillance par frottis répété à 6 mois (sensibilité de 48,4 %, avec en outre le double inconvénient du risque de défaut de compliance à la surveillance et d'un taux de patientes référées en colposcopie de 18,8 %). Cependant, 2 éléments peuvent moduler ces données :

- l'âge des patientes,
- le génotype HPV en cause.

Dans un travail récent (étude NTCCS) portant sur une population de 485 femmes ayant un frottis L-SIL [15], séparée en 2 groupes (25-34 ans et 35-60 ans), en choisissant un objectif de détection des lésions histologiques CIN2+, Ronco retrouve naturellement dans les 2 groupes une forte sensibilité du test HPV ($> 90\%$) mais surtout observe une spécificité médiocre dans le groupe de patientes les plus jeunes (32 %) tandis que la spécificité devient acceptable dans le groupe de patientes plus âgées (de 61 % à 71 % selon que l'on fait varier le seuil de détection du test HPV de 1 à 20 RLU). Ces résultats corroborent ceux déjà notés par la HART Study [16] avec un effet âge qui ne porte que sur la spécificité du test HPV sans altérer sa sensibilité élevée dans toutes les tranches d'âge.

Wheeler [17], chez 5 060 patientes de la ALTS Study, a démontré une très forte hétérogénéité du risque selon le type d'HPV en cause : le risque cumulatif de CIN2+ à 2 ans est de 50,6 % pour l'HPV 16 et oscille de 29,5 % à 4,7 % respectivement pour les HPV 31 et 59. Reste toutefois que le génotypage n'est pas utilisable actuellement en routine clinique...

Cependant, le test HPV présente des limites dans le suivi des L-SIL, qui tiennent à l'histoire naturelle de l'infection HPV, mises en exergue par un travail issu de la ALTS Study : 4 504 présentant des anomalies cytologiques mineures et infectées par un hr-HPV ont été suivies durant 2 ans [18] :

- 91 % des patientes infectées ont clairé le virus ;
- plus une infection dure, plus elle a de risques de persister comme en témoignent des risques de persistance à 6 mois de 37 % (95 %

- IC 35-39 %) en cas d'infection récente et de 65 % (95 % IC 61-70 %) en cas d'infection existant depuis plus de 18 mois ;
- donc là aussi le principal intérêt du test HPV est sa forte valeur prédictive négative, tandis qu'à l'inverse, un test positif ne pousse qu'à renforcer ou maintenir la surveillance.

Enfin, 2 problèmes restent actuellement posés en cas de frottis L-SIL :

- si in fine le frottis L-SIL est sous-tendu par une CIN1 diagnostiquée après biopsie dirigée, se pose alors la conduite à tenir face à cette lésion qui n'est pas consensuelle (cf. infra) ;
- que faire en cas de colposcopie non interprétable ? Entre le suivi cytologique (sensibilité moyenne, problèmes d'observance) et la résection chirurgicale diagnostique non dénuée de risques obstétricaux [19] existe peut-être une place pour le test HPV dans ce cas très particulier : dans la ALTS Study [20], le risque de CIN2+ à 2 ans de suivi après FCV ASC-US ou L-SIL varie chez des patientes ayant un frottis de suivi normal de 3,2 % à 12,3 % selon que le test est négatif ou positif, en notant que la colposcopie normale ou pathologique influe peu sur le risque et que l'âge de plus ou moins de 30 ans ne modifie pas le risque de développement des CIN2+.

Au total, le test HPV dans les lésions L-SIL peut présenter un intérêt pour discriminer les lésions à faible risque évolutif des lésions à haut risque en cas de colposcopie ininterprétable en particulier chez les patientes de plus de 35 ans.

L'AIDE À LA PRISE EN CHARGE DES CIN1

Les principaux problèmes posés par le diagnostic histologique de lésion de bas grade (CIN1) sont : (a) la variabilité diagnostique inter-observateur : dans la ALTS study seuls 43 % des CIN1 ont été relus comme CIN1, tandis que 41 % des CIN1 étaient reclassés normaux et 13 % classés en CIN2+ ; le taux de concordance diagnostique entre 5 experts n'a été que de 52 % pour les CIN1 (soit un kappa de 0,6) [21], et d'autres équipes notent une amélioration de la reproductibilité des diagnostics en cas d'immunomarquage associé de la protéine p16INK4a [22]; (b) la méconnaissance d'une lésion plus sévère : jusqu'à 55 % des lésions CIN1 sur les biopsies sont d'authentiques

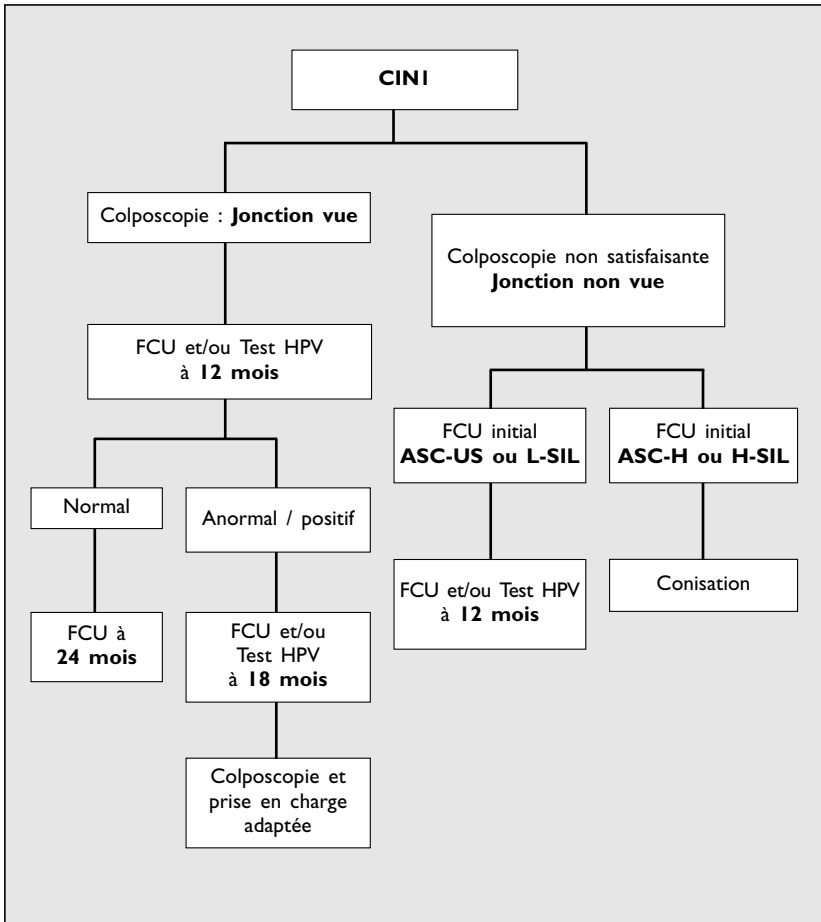
lésions de CIN2+ sur les pièces de conisation [23] ; (c) le suivi de ces lésions. Les Recommandations pour la pratique clinique - Prévention du cancer du col utérin - Prise en charge des CIN1 [24] recouperont les recommandations américaines [25] en proposant un suivi des CIN1 authentiques (c'est-à-dire biopsiés après une colposcopie satisfaisante) par une cytologie à 12 mois et/ou un test HPV (les 2 examens normaux conduisant à une cytologie à 24 mois, tandis qu'un ou les 2 examens anormaux imposent un contrôle 6 mois plus tard par cytologie et/ou test HPV) (Figure 1).

Le rationnel de ces recommandations repose sur 2 éléments :

- D'une part le test HPV se compare favorablement à la cytologie : dans la ALTS study [26] la recherche d'HPV à 1 an a une sensibilité de 92,2 % (avec un taux de patientes référées pour colposcopie de 55 %), tandis que le suivi cytologique biannuel présente une sensibilité de 88 % (et un taux de patientes référées pour colposcopie de 63,6 %) dans le diagnostic à 2 ans d'évolution de lésions histologiques de bas grade (inférieures à CIN2) en lésions de CIN2+.
- D'autre part le risque évolutif des CIN1 est faible, en particulier chez les femmes jeunes où le traitement d'emblée des lésions CIN1 est à ce titre abusif [19] : Pretorius, dans sa série de 1239 patientes suivies 26,3 mois après diagnostic de CIN1, observe un taux de progression vers des lésions de CIN3+ de 2 % ; le risque augmente si le test HPV est positif (2,3 % *vs* 0,4 %) et après 30 ans (2,7 % *vs* 1,7 % entre 20-29 ans et 0,4 % avant 20 ans) [27].

Le test HPV pourrait ainsi servir d'élément discriminant dans le suivi des patientes porteuses d'un CIN1 comme le confirme un travail récent émanant du groupe de la ALTS Study [28] : chez les femmes ayant des lésions < CIN2 suivies par test HPV, cytologie semestrielle et colposcopie entre 6 et 12 mois, le risque à 2 ans de CIN2+ est minime en cas de test HPV négatif (2,4 %), tandis que chez les femmes ayant un test HPV positif le risque est de 19,2 % oscillant entre 11 % lorsque la cytologie est normale, et 66,1 % si le frottis révèle des H-SIL (le risque maximum de 77,8 % est observé chez les patientes HPV positives, avec une cytologie H-SIL et une colposcopie en faveur d'un haut grade). Là encore, le génotypage devrait permettre une meilleure discrimination des patientes à haut risque.

Figure 1 : Prise en charge des CINI [24]



Le test HPV peut être intéressant dans le suivi des lésions de bas grade dans la mesure où il pourrait contribuer à la diminution des conisations encore trop fréquentes en France devant ces lésions, et permettre une surveillance renforcée des patientes HPV positives.

LA SURVEILLANCE APRÈS TRAITEMENT DES LÉSIONS CIN2+

1. Une surveillance indispensable

La surveillance post-thérapeutique de ces lésions est nécessaire en raison du risque d'échec thérapeutique (5 à 30 % des cas [29-33] majoritairement dans les 2 ans [34-38]), et du fait de la persistance à long terme d'un risque de récurrence : une étude de cohorte suédoise récente fait état à 25 ans d'un risque relatif de cancer invasif après traitement d'une lésion CIN3 de 2,34 (95 % IC = 2,18-2,50) pour le col, et de 6,82 (95 % IC = 5,61-8,21) pour le vagin avec un risque accru pour les patientes de plus de 50 ans [39], faisant écho à d'autres travaux dont les conclusions sont similaires [40, 41].

Pour les cliniciens, 3 conséquences émergent : les patientes traitées pour un CIN2+ doivent donc bénéficier d'une surveillance (a) plus serrée que les autres femmes (et l'étude de nouveaux outils plus performants est nécessaire) ; (b) prolongée au-delà de l'âge limite retenu pour le dépistage standard des lésions cervicales ; (c) étendue aux autres cibles potentielles de l'infection HPV.

La notion de marqueur de risque (et donc du test définissant ce marqueur de risque, ici le test HPV) va permettre de distinguer 2 groupes de patientes traitées [42] :

- les patientes ne justifiant pas d'une surveillance drastique puisque n'étant pas exposées : on se basera sur la valeur prédictive négative élevée du test pour définir cette sous-population ;
- les patientes exposées à ce marqueur : la qualité du test alors requis est sa forte sensibilité ; il paraît possible de compenser son éventuelle manque de spécificité et de valeur prédictive positive par les tests classiques (frottis et colposcopie biopsie).

Le facteur de risque majeur de récurrence est l'existence d'une infection virale persistante [43-47] qui domine les autres facteurs reconnus, en particulier l'envahissement des marges de résection puisque dans une méta-analyse récente qui accordait un risque relatif de récurrence de 6,09 (95 % IC : 3,87-9,60) correspondant à un risque absolu de récurrence de 18 % *versus* 3 % en cas de berges saines, la valeur prédictive négative de la cytologie négative associée au test HPV négatif de suivi était identique dans les 2 groupes marges positives et marges négatives. De plus, la charge virale élevée en pré-thérapeutique [48, 49] et le type d'HPV en cause, HPV 16 [50] et les variants non-européens [51] exposent au risque de récurrence.

2. Les moyens de surveillance post-thérapeutique (Tableau II)

La cytologie : c'est l'outil le plus couramment employé en raison de son faible coût et de sa facilité de réalisation, mais dans le cadre du suivi post-conisation, la sensibilité et la spécificité de la cytologie sont inférieures à ce qui est observé dans les programmes de dépistage :

- le nombre élevé de faux négatifs des frottis en relation avec les variations de lecture inter-pathologistes et l'échantillonnage moins satisfaisant sur des cols traités [52-55] ;
- qui pourrait être compensé par la répétition des frottis, mais ce dernier point se heurte d'une part au manque de compliance des patientes au suivi cytologique qui n'est que de 30 à 50 %, et d'autre part à la diminution de spécificité [48].

La colposcopie : l'examen est difficile dans le suivi post-conisation en raison des processus de cicatrisation qui donnent des images mimant l'infection à HPV (parakératose), ou les transformations atypiques de grade 2 HPV-induites (métaplasie). Par ailleurs, les sténoses cervicales post-conisation (en particulier lorsque des points hémostatiques ont été appliqués sur les commissures latérales du col et chez les patientes post-ménopausées) rendent la visualisation de la zone de jonction difficile. Enfin, la lecture est opérateur-dépendante avec de fortes variations inter-examineurs [56], et des diagnostics colposcopiques ou biopsiques peu fiables [57], en particulier dans la mise en évidence d'une micro-invasion [58]. Ainsi, la colposcopie n'offre pas de performances supérieures à la cytologie, et n'est-elle pas recommandée en première intention par le gouvernement américain dans le suivi post-conisation [59] ? La colposcopie améliore la sensibilité du frottis

Tableau II : Principaux avantages et inconvénients comparés des tests de suivi après traitement d'une CIN2+ (d'après [72])

	Avantages	Inconvénients
Cytologie	Coût Diffusion large	Sensibilité Dépendant du préleveur et du lecteur → reproductibilité
Colposcopie	Bon examen de triage (cytologie et ou test HPV +) Sensibilité	Opérateur dépendant Anatomie dépendant Coût (remboursement SS ?)
Test HPV	Indépendant du préleveur et du lecteur → reproductibilité	Spécificité → quid des tests + avec cytologie -

lorsqu'elle lui est associée [60] (au détriment de sa spécificité toutefois) ou apporte des informations complémentaires à la cytologie [61] et à ce titre est recommandée en France dans les 3 à 6 mois après la conisation [4]. Donc, la coloscopie seule n'apporte pas grand-chose par rapport à la cytologie mais est très performante dans une population sélectionnée (par une cytologie anormale ou un test HPV positif) : elle pourrait donc dans le suivi post-conisation être un excellent examen de triage [62].

Le test HPV : il présente 3 atouts :

- sa nature même puisqu'il s'agit d'un examen aisé de réalisation, reproductible y compris sur un col conisé, automatisable (alors que la cytologie du moins en France n'est toujours pas soumise à un contrôle de qualité) et objectif (non soumis aux aléas de l'observation humaine) ;
- sa meilleure sensibilité immédiate (98 % *vs* 93 % pour la cytologie dans la méta-analyse de Zelinski [63]) confirmée dans de nombreuses études plus récentes [48, 64, 65], tandis que sa spécificité moins bonne est compensée par la cytologie (cytologie et test HPV ont une sensibilité de 96 %, une spécificité de 81 % et une valeur prédictive positive de 46 % dans la méta-analyse [63]) ;
- sa très forte valeur prédictive négative (99 % lorsqu'elle est couplée à la cytologie [63]) permettant d'espacer la surveillance des patientes à faible risque [63, 66].

Deux extensions du test HPV intéressantes dans le cadre du suivi post-conisation sont en cours d'évaluation :

- la charge virale qui pourrait prédire le risque d'échec thérapeutique [67] mais reste à définir le seuil de charge selon le recul par rapport à la conisation ;
- le génotypage : après électro-résection chez les patientes de la ALTS Study, le taux de récurrence CIN2+ à 2 ans est de 7 % avec un risque stratifié par le génotypage : les patientes HPV16+ ont un risque de 37 %, tandis que celles ayant un test Hybrid Capture 2 positif mais HPV16 négatives ont un risque de 10,8 %, celles ayant un test Hybrid Capture 2 négatif ayant un risque nul [64, 68].

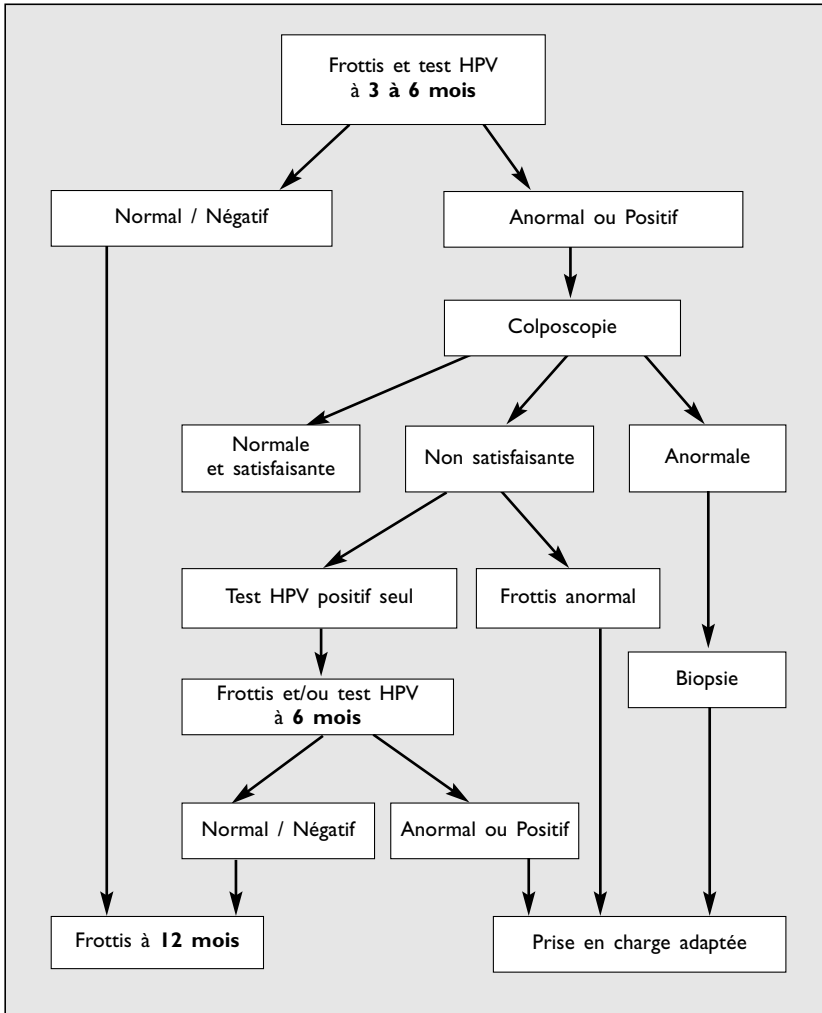
3. Vers un nouveau protocole de surveillance après conisation

L'introduction du test HPV dans le protocole de surveillance est donc nécessaire et est supportée par la littérature : une méta-analyse récente portant sur 16 études montre que 10,2 % (6,7-13,8) des patientes présentent une récurrence post-conisation ; la sensibilité du test HPV est de 94,4 % (95 % IC : 90,9-97,9) et la spécificité très hétérogène d'une étude à l'autre de 75,0 % (95 % IC : 68,7-81,4). Comparée au suivi cytologique, la sensibilité relative du test HPV est de 1,16 (95 % IC : 1,02-1,33) pour une spécificité identique (0,96 % (95 % IC : 0,91-1,01) [69]. La diminution du portage d'HPV après conisation est due à l'exérèse elle-même associée à la réaction immunitaire induite : ainsi la diminution est progressive dans les 12 premiers mois [46, 70, 71] et 32,4 % (23,6-41,2) des patientes seulement sont porteuses d'hr-HPV à 6 mois [69]. Les Recommandations pour la pratique clinique - Prévention du cancer du col utérin - Surveillance après conisation [72, 73] proposent donc un premier contrôle entre 3 et 6 mois associant frottis et test HPV (à 3 mois on augmentera la compliance à la surveillance mais on s'exposera à un plus fort taux de faux positifs) : la très forte sensibilité des 2 tests couplés permet de ne pas méconnaître une lésion grave persistante et la valeur prédictive négative très élevée des 2 tests négatifs autorise un contrôle à 18 mois après la conisation et en cas de négativité persistante des 2 tests, une surveillance comparable à celle de la population générale qui sera prolongée cependant plus de 25 ans (Figure 2).

Ainsi, le test HPV permet d'améliorer la sensibilité du frottis et d'espacer la surveillance des patientes cytologiquement et virologiquement indemnes, et de cerner une population à haut risque de récurrence sur laquelle les efforts doivent porter : ce point est crucial car le principal écueil du suivi des femmes après conisation est le nombre des perdues de vue qui est d'autant plus important que la surveillance se prolonge dans le temps [74, 75]. Par ailleurs, les premières études coût-efficacité sont en faveur de l'introduction de ce test dans la surveillance [76]. Une étude britannique portant sur 970 patientes issues de 3 centres conforte ces recommandations françaises et va même au-delà comme en témoignent les conclusions des auteurs [77] :

- les patientes ayant un test négatif et une cytologie négative à 6 mois pourraient se voir reconvoquées à 3 ans, et l'avenir pourrait même être représenté par un suivi comportant un test HPV seul avec une cytologie réflexe en cas de positivité ;
- tandis que les patientes ayant un test positif et/ou une cytologie positive à 6 mois doivent bénéficier d'une coloscopie.

Figure 2 : Arbre décisionnel de surveillance post-thérapeutique après conisation pour CIN2+ (à l'exclusion des adénocarcinomes in situ) [73]



Un cas particulier est représenté par les adénocarcinomes in situ : ces lésions sont particulières par leur caractère multifocal avec une association fréquente à des lésions épithéliales, et leur localisation endocervicale préférentielle les rendant difficilement explorables tant en cytologie qu'en colposcopie. L'attitude thérapeutique la plus classique

est l'hystérectomie, en particulier chez les patientes ayant accompli leur projet parental, mais un traitement conservateur est concevable lorsque la conisation s'est faite in sano : une série récente de 42 patientes suivies après conisation [78] révèle un fort taux de récurrences (40,4 % en particulier en cas de marges envahies) et l'intérêt d'associer à la cytologie le test HPV : au premier tour de surveillance la sensibilité des 2 tests est de 90,0 % (100 % au 2^e contrôle), la spécificité de 50,0 %, la valeur prédictive positive de 52,9 % et la valeur prédictive négative de 88,9 % (100 % au 2^e contrôle).

CONCLUSION

Le test HPV est un formidable outil mis à notre disposition : ses indications sont actuellement indiscutables dans le triage des frottis ASC-US, mais dans les autres situations d'intérêt potentiel le succès de son utilisation dépend du discernement avec lequel nous l'utiliserons.

Son intérêt principal est sa forte valeur prédictive négative où un test négatif permet de sélectionner des patientes à faible risque chez lesquelles des examens invasifs peuvent être abandonnés au profit d'une surveillance, en particulier lorsque la colposcopie fait défaut. Le danger de l'utilisation irraisonnée du test est une mauvaise gestion des tests positifs qui pourrait conduire à une surcharge thérapeutique inutile, voire nocive.

Remerciements

Quel bonheur de travailler avec Madame Odile Audrain, reine de la bibliothèque du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer de Rennes !

Résumé

Introduction : les infections persistantes à « human papillomavirus » à haut risque sont responsables des lésions prémaligènes et malignes du col utérin. La mise en évidence de l'agent étiologique est actuellement disponible en routine clinique par des tests recherchant les virus à haut risque : leur utilité n'est pas contestée dans le triage des frottis ASC-US, mais leur utilisation reste débattue dans d'autres indications, principalement devant des lésions cytologiques mineures, la gestion des lésions histologiques de bas grade et le suivi des lésions de haut grade traitées.

Matériel et méthodes : analyse de la littérature après interrogation de la base de données MedLine en se basant sur les mots clés : human papillomavirus ; cervical neoplasia ; Bethesda ; cytology ; conization.

Résultats : le principal intérêt des tests vient de leur forte valeur prédictive négative (= un test négatif assurant le clinicien de l'absence de lésion cervicale pré maligne ou maligne), tandis que leur utilisation sans conscience peut conduire à des surtraitements menaçant la fertilité ultérieure. Ces tests sont très sensibles (avec donc de très bonnes performances diagnostiques), mais relativement peu spécifiques sauf chez les patientes de plus de 35 ans, en attendant des tests plus discriminants (tels le génotypage, la mesure de la charge virale, ou des mRNA E6 et E7) : ils sont en conséquence supplantés par la surveillance par frottis (pour peu que les patientes s'y soumettent), ou la colposcopie lorsqu'elle est réalisable. Ainsi, on comprend leur intérêt lorsque la colposcopie n'est pas interprétable dans les lésions cytologiques mineures, singulièrement chez les patientes de plus de 35 ans et lorsqu'elles sont d'origine épidermoïde (ASC-H et L-SIL, les lésions glandulaires AGC ne semblant pas constamment HPV induites), ou dans le triage des lésions de bas grade (CIN1). Les patientes ayant subi une conisation sont plus à risque de présenter une récurrence cervicale, ou extra-cervicale (vaginale et vulvaire notamment) et ceci de manière prolongée dans le temps. De plus, le suivi cytologique ou colposcopique trouve dans ce groupe particulier des limites liées aux modifications anatomiques, et un problème d'observance majeur : le test HPV permet un triage efficace des patientes à suivre puisque les femmes non infectées par un HPV à haut risque ont un risque identique à celui de la population générale.

Conclusion : la diffusion des Recommandations pour la Pratique Clinique du CNGOF - Prévention du cancer du col utérin intègre ces données nouvelles au service des praticiens.

Mots clés : papillomavirus humain, néoplasie cervicale intra-épithéliale, conisation, lésion intra-épithéliale de bas grade

Bibliographie

- [1] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
- [2] Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-9.
- [3] ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. 2002.
- [4] ANAES. Evaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. 2004.
- [5] Denis F, Hanz S, Alain S. Clairance, persistance et récurrence des infections HPV. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:430-40.
- [6] Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101.
- [7] Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998;91:973-6.
- [8] Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:280-93.
- [9] Sherman ME, Castle PE, Solomon D. Cervical cytology of atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): characteristics and histologic outcomes. *Cancer* 2006;108:298-305.
- [10] Krane JF, Lee KR, Sun D, Yuan L, Crum CP. Atypical glandular cells of undetermined significance. Outcome predictions based on human papillomavirus testing. *Am J Clin Pathol* 2004;121:87-92.
- [11] Derchain SF, Rabelo-Santos SH, Sarian LO, Zeferino LC, de Oliveira Zambeli ER, do Amaral Westin MC, de Angelo Andrade LA, Syrjanen KJ. Human papillomavirus DNA detection and histological findings in women referred for atypical glandular cells or adenocarcinoma in situ in their Pap smears. *Gynecol Oncol* 2004;95:618-23.
- [12] Saqi A, Gupta PK, Erroll M, Babiac A, Blackmun D, Mansukhani M, Vazquez M. High-risk human papillomavirus DNA testing: a marker for atypical glandular cells. *Diagn Cytopathol* 2006;34:235-9.
- [13] Chen L, Yang B. Assessment of reflex human papillomavirus DNA testing in patients with atypical endocervical cells on cervical cytology. *Cancer* 2008;(Epub ahead of print).
- [14] Group A-LTSA. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1393-400.
- [15] Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, Palma PD, Mistro AD, Gillio-Tos A, Giubilato P, Naldoni C, Polla E, Iossa A, Zorzi M, Confortini M, Giorgi-Rossi P. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007;43:476-80.
- [16] Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, McGoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooks C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickles C, Sasieni P. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871-6.
- [17] Wheeler CM, Hunt WC, Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J Infect Dis* 2006;194:1291-9.
- [18] Plummer M, M. S, Castle P, Maucort-Boulch D, Wheeler CAG. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* 2007;195:1582-1589.
- [19] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-

- Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489-98.
- [20] Wang SS, Walker JL, Schiffman M, Solomon D. Evaluating the risk of cervical precancer with a combination of cytologic, virologic, and visual methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2665-8.
- [21] Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *Jama* 2001;285:1500-5.
- [22] Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, Kurman RJ, Schmidt D, Stoler M, von Knebel Doeberitz M. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1389-99.
- [23] Massad LS, Halperin CJ, Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. *Gynecol Oncol* 1996;60:400-3.
- [24] Rouzier R. *Prise en charge des CIN1*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37 Suppl 1:S114-20.
- [25] Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:340-5.
- [26] Guido R, Schiffman M, Solomon D, Burke L. Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1401-5.
- [27] Pretorius RG, Peterson P, Azizi F, Burchette RJ. Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 or cancer after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1260-5.
- [28] Walker JL, Wang SS, Schiffman M, Solomon D. Predicting absolute risk of CIN3 during post-colposcopic follow-up: results from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:341-8.
- [29] Dobbs SP, Asmussen T, Nunns D, Hollingworth J, Brown LJ, Ireland D. Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of transformation zone increase recurrence rates? A six year cytological follow up. *BJOG* 2000;107:1298-301.
- [30] Ferenczy A, Choukroun D, Arseneau J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. *Obstet Gynecol* 1996;87:332-7.
- [31] Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8.
- [32] Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998;92:737-44.
- [33] Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;68:25-33.
- [34] Chew GK, Jandial L, Paraskevaidis E, Kitchener HC. Pattern of CIN recurrence following laser ablation treatment: long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:487-490.
- [35] Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, Makrydimas G, Tofoski J, Roukos DH. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2004;30:205-11.
- [36] Paraskevaidis E, Jandial L, Mann EM, Fisher PM, Kitchener HC. Pattern of treatment failure following laser for cervical intraepithelial neoplasia: implications for follow-up protocol. *Obstet Gynecol* 1991;78:80-3.
- [37] Persad VL PM, Guijon FB. Management of cervical neoplasia: a 13-year experience with cryotherapy and laser. *J Low Genit Tract Dis* 2001;5:199-203.
- [38] Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118:2048-55.
- [39] Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007;335:1077.
- [40] Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen

P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:1183-5.

[41] Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskeva E, Kitchener HC. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349:978-80.

[42] Ronco G, Ciatto S. Cervical intraepithelial neoplasia and higher long term risk of cancer. *BMJ* 2007;335:1053-4.

[43] Acladios NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaklama M, Kitchener H. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Int J Cancer* 2002;98:435-9.

[44] Almog B, Gamzu R, Kuperminc MJ, Levin I, Fainaru O, Niv J, Bar-Am A. Human papilloma virus testing in patient follow-up post cone biopsy due to high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2003;88:345-50.

[45] Bollen LJ, Tjong AHSP, van der Velden J, Mol BW, ten Kate FW, ter Schegget J, Bleker OP. Prediction of recurrent and residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology. *Gynecol Oncol* 1999;72:199-201.

[46] Costa S, De Simone P, Venturoli S, Cricca M, Zerbini ML, Musiani M, Terzano P, Santini D, Cristiani P, Syrjanen S, Syrjanen K. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol* 2003;90:358-65.

[47] Houfflin Debarge V, Collinet P, Vinatier D, Ego A, Dewilde A, Boman F, Leroy JL. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol* 2003;90:587-92.

[48] Alonso I, Torne A, Puig-Tintore LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, Pahisa J, Ordi J. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol* 2006; 103:631-6.

[49] Song SH, Lee JK, Oh MJ, Hur JY, Na JY, Park YK, Saw HS. Persistent HPV infection after conization in patients with negative margins. *Gynecol Oncol* 2006;101:418-22.

[50] Gok M, Coupe VM, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Hogewoning

CJ, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. *Gynecol Oncol* 2007;104:273-5.

[51] Xi LF, Kiviat NB, Wheeler CM, Kreimer A, Ho J, Koutsky LA. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 after loop electrosurgical excision procedure associated with human papillomavirus type 16 variants. *J Infect Dis* 2007;195:1340-4.

[52] Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Lopes AB, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG* 2001;108:1025-30.

[53] Jain S, Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Pao CC. Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 2001;82:177-80.

[54] Paraskeva E, Koliopoulos G, Alamanos Y, Malamou-Mitsi V, Lolis ED, Kitchener HC. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2001;98:833-6.

[55] Tangtrakul S, Linasmita V, Israngura N, Srisupundit S, Bullangpoti S, Wilailak S. Detection of residual disease by cytology in patients with cervical intraepithelial neoplasia III post-large loop excision of the transformation zone. *J Obstet Gynaecol Res* 2002;28:95-8.

[56] Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meyer CJ, Helmerhorst TJ. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol* 1995;58:206-9.

[57] Prendiville W. Recent innovations in colposcopy practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:779-92.

[58] Etherington IJ, Luesley DM, Shafi MI, Dunn J, Hiller L, Jordan JA. Observer variability among colposcopists from the West Midlands region. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1380-4.

[59] Programmes NCS. Colposcopy and program management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme, 2004.

[60] Soutter WP, Butler J, Tipples M. The role of colposcopy in the follow-up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJog* 2006;113:511-4.

[61] Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Cuenin C, Tissier I, Meyer P. Cytology and colposcopy after loop electrosurgical excision: implications for follow-up. *Obstet Gynecol* 1998;92:124-30.

[62] Bornstein J, Schwartz J, Perri A, Harroch J, Zarfati D. Tools for post LEEP surveillance.

Obstet Gynecol Surv 2004;59:663-8.

[63] Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ, Voorhorst FJ, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Meijer CJ. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:543-53.

[64] Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, Wheeler CM, Castle PE. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:908-14.

[65] Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, Poppe W. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG* 2006;113:1303-7.

[66] Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, Verheijen RH, Helmerhorst TJ. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001;84:796-801.

[67] Lillo FB, Lodini S, Ferrari D, Stayton C, Taccagni G, Galli L, Lazzarin A, Uberti-Foppa C. Determination of human papillomavirus (HPV) load and type in high-grade cervical lesions surgically resected from HIV-infected women during follow-up of HPV infection. *Clin Infect Dis* 2005;40:451-7.

[68] Kreimer AR, Katki HA, Schiffman M, Wheeler CM, Castle PE. Viral determinants of human papillomavirus persistence following loop electrical excision procedure treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:11-6.

[69] Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S78-89.

[70] Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer

PD, Verheijen RH, Meijer CJ. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001;358:1782-3.

[71] Tachezy R, Mikyskova I, Ludvikova V, Rob L, Kucera T, Slavik V, Bekova A, Robova H, Pluta M, Hamsikova E. Longitudinal study of patients after surgical treatment for cervical lesions: detection of HPV DNA and prevalence of HPV-specific antibodies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:492-500.

[72] Mergui JL, Levêque J. Quel suivi après traitement chirurgical des lésions de haut grade du col utérin ? *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:441-7.

[73] Mergui JL, Polena V, David-Montefiore E, Uzan S. Recommandations pour le suivi des patientes traitées pour des lésions de haut grade du col utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37 Suppl 1:S121-30.

[74] Cristiani P, De Nuzzo M, Costa S, Prandi S, Davi D, Turci M, Naldoni C, Schincaglia P, Caprara L, Desiderio F, Manfredi M, Farneti M, Collina N, Falcini F, Dataro PG, de Bianchi PS, Bucchi L. Follow-up of screening patients conservatively treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133:227-31.

[75] Hanau CA, Bibbo M. The case for cytologic follow-up after LEEP. *Acta Cytol* 1997;41:731-6.

[76] Coupe VM, Berkhof J, Verheijen RH, Meijer CJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus testing after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2007;114:416-24.

[77] Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, Hadwin R, Patnick J, Anthony GB, Sargent A, Wood J, Moore C, Cruickshank ME. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2008;115:1001-7.

[78] Costa S, Negri G, Sideri M, Santini D, Martinelli G, Venturoli S, Pelusi C, Syrjanen S, Syrjanen K, Pelusi G. Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2007;106:170-6.