

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

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
Médicale**

—

**Volume 2009  
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2009*

# Faut-il encore traiter les CIN2 ?

C. MUSZYNSKI<sup>1</sup>, X. CARCOPINO<sup>2</sup>, J. GONDRY<sup>1\*</sup>  
(Amiens, Marseille)

## Résumé

*Les lésions de CIN2 sont diagnostiquées chez des femmes de plus en plus jeunes alors que l'âge de la première grossesse augmente. Le traitement de ces lésions peut entraîner des effets secondaires néfastes sur le pronostic obstétrical. Notre objectif est donc de réduire le nombre de lésions traitées tout en conservant la sécurité carcinologique.*

*En étudiant la littérature, nous montrons que les CIN2 forment des groupes de lésions hétérogènes aux pronostics différents et qu'il existe des facteurs à prendre en compte pour préciser leurs potentiels évolutifs. Ainsi, nous espérons pouvoir réserver le traitement aux véritables lésions précancéreuses*

*Nous proposons donc une conduite à tenir pour la prise en charge d'une patiente porteuse d'une lésion de CIN2 à la biopsie en utilisant des outils diagnostiques disponibles aujourd'hui.*

*Mots clés : CIN2, colposcopie, conisation, surveillance, HPV 16, typage HPV, âge*

1 - CH d'Amiens - Centre de gynécologie-obstétrique - 124 rue Camille Desmoulins - 80054 Amiens cedex 1

2 - Hôpital Nord - Service de gynécologie-obstétrique - Chemin des Bourrelly - 13015 Marseille

\* Correspondant : gondry.jean@chu-amiens.fr

## INTRODUCTION

Le dépistage par le frottis cervico-utérin (FCU) des lésions précancéreuses du col utérin a permis de diminuer la prévalence et la mortalité du cancer invasif entraînant en contrepartie une augmentation des conisations chez des patientes qui bien souvent sont au début de leur projet familial. En France, l'âge moyen des patientes chez qui on diagnostique une CIN ne cesse de baisser : 35,5 ans selon Boulanger en 1989 contre 31,5 ans et 29,7 ans en 94 et 2004, respectivement [1]. Par ailleurs, l'âge moyen de la première grossesse augmente pour atteindre quasiment 30 ans aujourd'hui [2]. On peut donc dire que le nombre de femmes exposées à des CIN avant leur première grossesse est en augmentation.

Le diagnostic d'une lésion intraépithéliale de haut grade (CIN2 et 3) impose classiquement la réalisation d'une conisation. Cet acte chirurgical a des effets indésirables connus. Les sténoses cervicales compliquent le suivi postopératoire colposcopique en rendant la zone de jonction inaccessible. Les complications obstétricales qui sont aujourd'hui prouvées associent prématurité, petit poids de naissance, risque de rupture prématurée des membranes avant terme, et augmentation de la mortalité périnatale [3, 4]. À l'inverse, le risque de ne pas traiter une CIN2 est de voir s'aggraver la lésion et apparaître un cancer invasif.

L'objectif que nous devons nous fixer pour améliorer notre pratique est de diminuer le nombre de conisations tout en conservant la sécurité carcinologique. Après l'étude de la littérature, nous proposerons une conduite thérapeutique allant dans ce sens pour la prise en charge des CIN2.

### 1. DÉFINITION DE LA CIN2 ET REPRODUCTIBILITÉ DU DIAGNOSTIC

#### 1.a. Les différentes classifications histologiques

Différentes classifications histologiques ont été utilisées pour caractériser les lésions précancéreuses. Dans les années 50, quatre groupes lésionnels ont été individualisés : la dysplasie légère, modérée, sévère, et le carcinome *in situ* [5]. Puis Richart a introduit le terme de

néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) [6]. Sa classification comporte trois grades, de 1 à 3, selon la sévérité des lésions. La correspondance entre les deux classifications est facilement établie. La CIN1 correspond à la fois aux lésions virales sans dysplasie et à la dysplasie légère ; la CIN2 à la dysplasie modérée. La CIN3 regroupe à la fois la dysplasie sévère et le carcinome *in situ*. Le terme de CIN de bas grade (CIN1) et de haut grade (CIN2 et 3) est également utilisé par analogie à la terminaison cytologique de Bethesda.

### 1.b. Définition de la CIN2 et reproductibilité du diagnostic

Les pathologistes définissent les CIN par la présence de perturbations architecturales au niveau de l'épithélium malpighien associant une perte de la différenciation tissulaire à des anomalies cytologiques (augmentation du rapport cyto-nucléaire, anisocaryose, dyscaryose). Pour les CIN2 ces anomalies concernent la moitié ou au maximum les 2/3 de la hauteur de l'épithélium [7]. La définition théorique est donc précise. En pratique, le diagnostic d'une CIN2 n'est pas aisé et sa reproductibilité est peu élevée.

À partir de la comparaison de la lecture de lames de biopsies cervicales par 12 pathologistes différents, Robertson *et al.* concluent à une bonne concordance inter-observateurs pour distinguer les lésions bénignes (épithélium normal, inflammation, métaplasie immature) des lésions « sérieuses » (CIN3+) ( $k = 0,52$ ) [8]. En revanche, la reproductibilité inter-observateurs du diagnostic de CIN1 et de CIN2 est faible :  $k = 0,23$  et  $k = 0,11$  respectivement.

Pour tenter d'améliorer la précision du diagnostic, Castle rappelle l'importance de l'orientation de la pièce de conisation par le chirurgien [9]. En effet, le pathologiste peut être « trompé » par une orientation erronée et une lésion de CIN1 peut être classée CIN2 ou inversement.

La taille de la lésion visualisée à la colposcopie semble être également un facteur important à prendre en compte par le clinicien pour juger de la pertinence du diagnostic histologique obtenu sur la biopsie dirigée. En effet, Pretorius *et al.* montrent que la sensibilité (Se) de la biopsie dirigée par la colposcopie pour le diagnostic de CIN2 est significativement plus élevée si la lésion occupe plus de 2 quadrants du col (Se = 81,3 %) que si elle intéresse deux quadrants ou moins (Se = 49 %) [10]. La taille de la lésion semble également être un facteur pronostique de la gravité d'une lésion du col. Pretorius *et al.* notent que chez 375 femmes porteuses d'une lésion CIN2+, seulement 5,8 % des

lésions de CIN2 intéressaient plus de deux quadrants alors que près de 30 % des CIN3 occupaient plus de deux quadrants ( $p < 0,0001$ ) [10].

D'une manière plus générale, le diagnostic entre une lésion de haut grade (CIN2 et CIN3) et une métaplasie malpighienne n'étant pas toujours aisé, certains auteurs comme Tranboloc proposent d'utiliser l'étude de marqueurs de prolifération cellulaire comme le Ki67 ainsi que l'étude de la surexpression de la protéine P16 comme aide au diagnostic [11]. Une faible expression du Ki67 ainsi que l'absence de la protéine P16 sur les prélèvements seraient en faveur de la bénignité de la lésion.

### 1.c. Carcinogénèse

Les connaissances de la carcinogénèse du cancer du col proviennent d'études déjà anciennes, basées pour une large part sur le suivi de patientes ayant temporairement échappé à la surveillance [12]. Le modèle physiopathologique le plus souvent admis est celui d'une évolution de l'épithélium malpighien normal vers une CIN1, puis vers une CIN2, puis vers une CIN3, pour finalement développer un carcinome invasif [13]. Cette évolution serait secondaire à une infection persistante par un HPV oncogène.

Plus récemment un autre modèle a été proposé. Plutôt que de considérer un mode de progression des CIN, il convient aujourd'hui de séparer deux groupes de lésions aux potentiels évolutifs très différents. D'une part les lésions de bas grade (CIN1) qui sont bénignes et donc régressives, et d'autre part les lésions de haut grade qui sont à risque d'évoluer vers un cancer invasif.

Ainsi, pour Castle, les CIN2 représentent un groupe de lésions hétérogènes et non une simple étape évolutive d'une CIN1 vers une CIN3 [9]. Les CIN2 seraient partagées entre des lésions « régressives » dues à une infection transitoire à un HPV et des lésions qui seraient d'authentiques « pré-cancers ». En d'autres termes, la CIN2 serait à l'histologie ce que le frottis ASCUS est à la cytologie.

Le diagnostic histologique de CIN2 est donc difficile, sa réalité discutable et son interprétation délicate car les lésions peuvent être bénignes ou correspondre à de véritables pré-cancers.

## 2. HISTOIRE NATURELLE DE LA CIN2

### 2.a. Données de la littérature sur l'évolution spontanée des CIN2

L'évolution spontanée des CIN2 et leur risque d'évolution vers un cancer invasif ne sont pas aisés à étudier. En effet, pour des raisons d'éthique médicale, il n'est pas possible d'envisager une étude prospective de cohorte allant jusqu'à l'apparition d'un cancer invasif chez les femmes ayant une CIN. Cependant, dans une revue de la littérature portant sur 50 études, Östor en 1993 montrait que les CIN2 pouvaient régresser, progresser ou rester quiescentes [14] (Tableau 1).

Tableau 1 - Évolution des CIN (suivi de 2 à 7 ans) Östor, 1993

|      | Régression | Persistance | Progression vers une invasion |
|------|------------|-------------|-------------------------------|
| CIN2 | 43 %       | 35 %        | 5 %                           |
| CIN3 | 32 %       | 56 %        | 12 %                          |

Une autre série s'intéressant à l'évolution des CIN associées à un HPV, dont la nature oncogène ou non oncogène n'est pas précisée, sur une période de 42 mois, retrouve un taux de progression de lésions de CIN2 vers une lésion plus grave (CIN3 ou cancer invasif) de 17 % (130/763) avec un taux de régression spontanée de 39 % [15]. Plus récemment, Castle *et al.* ont inclus 5 052 femmes ayant un frottis ASCUS ou LSIL [16]. Les patientes ont été randomisées dans 3 bras : soit colposcopie-biopsie immédiate (bras n° 1), soit recherche d'un HPV à haut risque et colposcopie-biopsie si présence d'un HPV de haut risque (bras n° 2), soit surveillance par frottis puis colposcopie-biopsie au bout de 18 mois (bras n° 3).

Dans les 3 groupes, une surveillance par FCU a été réalisée tous les 6 mois. Les résultats montrent des différences significatives ( $p < 0,001$ ) dans la proportion de CIN2 diagnostiquées dans chaque bras : 9,9 % pour le bras n° 1, 7,8 % pour le bras n° 2 et 5,8 % pour le bras n° 3. Ces différences s'expliquent par les différences de délais de l'évaluation colposcopique dans chaque bras. Plus le délai s'allonge, plus la proportion de CIN2 est faible. Par ailleurs, la différence de proportion de CIN2 diagnostiquées dans les différents bras est plus

prononcée chez les femmes de moins de 30 ans (11,7 % de CIN2 dans le bras n° 1 et 6,4 % dans le bras n° 3) que chez les patientes âgées de 30 ans et plus (5,5 % dans le bras n° 1 et 4,2 % dans le bras n° 3). Cependant, cet effet spécifique de l'âge n'est pas statistiquement significatif ( $p = 0,3$ ). Les auteurs confirment donc que certaines lésions de CIN2 régressent spontanément et estiment qu'approximativement 40 % des lésions de CIN2 de la femme jeune vont régresser spontanément dans les 18 mois. Il est important de noter que dans cette étude l'allongement du délai de la colposcopie par rapport au frottis initial (ASCUS ou LSIL) n'augmente pas la proportion de CIN3.

En réalité, les situations ne sont pas toutes identiques. Il nous semble aujourd'hui nécessaire de rechercher des facteurs qui permettent d'affiner le pronostic d'une CIN2 diagnostiquée sur une biopsie cervicale.

## 2.b. Facteurs pronostiques

### 2.b.1. *Frottis initial et impression colposcopique*

Les résultats du frottis initial et de la colposcopie qui mènent au diagnostic de CIN2 semblent être des facteurs importants à prendre en compte. Castle *et al.* dans « an ALTS report » étudient chez des patientes ayant une lésion de CIN2 à la biopsie le risque de retrouver sur la pièce de conisation une lésion de type CIN2+ [9]. L'étude porte sur 492 patientes ayant une lésion de CIN2 à la biopsie et ayant été traitées par conisation. Sur l'histologie de la pièce opératoire, une lésion de CIN2+ a été diagnostiquée chez 252 patientes alors qu'une lésion < CIN2 a finalement été diagnostiquée chez 240 d'entre elles. Parmi les 492 patientes chez lesquelles une CIN2 a été diagnostiquée à la biopsie préopératoire, 218 avaient un frottis de haut grade (HSIL), soit plus de la moitié (56 %) des patientes ayant une CIN2+ à la conisation. Les auteurs observent également que le risque de retrouver une lésion de CIN2+ à la conisation chez les patientes ayant une CIN2 à la biopsie varie en fonction du résultat du frottis initial et de l'impression colposcopique : si la patiente a un frottis < HSIL et une impression colposcopique de « bas grade », le risque d'avoir une lésion de CIN2+ est de 37 %. À l'inverse, si la patiente a un frottis HSIL et une colposcopie « haut grade », le risque d'avoir une lésion de CIN2+ est de presque 70 %. Les auteurs en déduisent que le risque d'avoir une CIN2+ à la conisation parmi les patientes ayant une CIN 2 à la biopsie est 2,8 fois plus importante (odds ratio (OR) = 2,8 ; intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) = 1,7-4,8 ;  $p < 0,0005$ ) pour les patientes avec un frottis HSIL que

pour celles ayant un frottis < HSIL. De même, par rapport aux patientes dont l'impression colposcopique initiale est de « bas grade », celles chez qui l'impression colposcopique est de « haut grade » ont un risque significativement plus important d'avoir une lésion de CIN2+ à la conisation (OR = 1,9 ; IC 95 % = 1,1-3,2 ; p = 0,014).

### **2.b.2. Test HPV initial et typage viral**

Castle *et al.* indiquent également que la recherche et le typage d'HPV sont importants pour affiner le pronostic d'une lésion de CIN2 retrouvée à la biopsie [9]. Dans cette étude, les auteurs ont réparti les patientes ayant une CIN2 à la biopsie en 3 groupes suivant leur statut vis-à-vis du portage de l'HPV. Le premier groupe regroupe les patientes non porteuses d'HPV ou porteuses d'un HPV non oncogène, le deuxième groupe correspond aux patientes ayant un HPV oncogène (HPV 16 exclu) et le troisième groupe à celles ayant un HPV 16. Les auteurs ont ensuite comparé le risque de retrouver une lésion de CIN2+ à la conisation pour chaque groupe. Le groupe n° 2 (HPV oncogène non HPV 16) est le groupe témoin (RR = 1,0). Le risque relatif pour le groupe n° 1 (pas d'HPV ou HPV non oncogène) est de 0,38 (IC 95 % = 0,13-1,1 ; p = 0,07). Le risque relatif pour le groupe n° 3 (HPV 16) est de 2,7 (IC 95 % = 1,6-4,5 ; p < 0,0005). D'après cette étude, par rapport aux autres HPV oncogènes, l'infection par un HPV 16 apparaît comme un facteur pronostic péjoratif.

### **2.b.3. Frottis et test HPV de contrôle**

Syrjänen *et al.* ont évalué des indicateurs de progression des néoplasies intraépithéliales cervicales chez des femmes suivies pour des CIN1 et des CIN2 sur une période de 19,7 mois [17]. D'après leurs résultats, deux facteurs semblent être prédictifs de la progression de la maladie : d'une part le fait d'avoir un frottis HSIL au contrôle à 6 mois (OR = 47,1 ; IC 95 % = 17,3-128,7) ou à 12 mois (OR = 21,5 ; IC 95 % = 5,1-90,8) ; d'autre part la persistance d'un HPV oncogène au contrôle à 6 mois (OR = 18,6 ; 95 % CI = 2,5-136,5).

### **2.b.4. HPV 16**

À partir du suivi prospectif sur 15 semaines d'une cohorte de 100 femmes ayant une lésion de CIN2 ou 3 à la biopsie, Trimble *et al.* rapportent un taux de régression histologique spontanée (définie par une lésion de CIN1 ou moins à l'analyse histologique de la pièce de résection) de 28 % [18]. Dans cette cohorte, le taux global d'infection HPV était de 100 %. Une infection à HPV 16 été retrouvée dans 68 % des lésions. Les lésions cervicales liées à un HPV 16 avaient moins de



chance de régresser comparativement aux lésions liées à un autre type d'HPV (OR = 0,34 ; IC 95 % = 0,11-0,99 ; p = 0,049).

Dans une autre étude, Castle *et al.* rapportent des résultats similaires [16]. Pour ces auteurs, une lésion de CIN2 HPV 16+ a moins de chance de régresser qu'une lésion CIN2 HPV oncogène+ (HPV 16 exclu), et a fortiori qu'une lésion HPV à bas risque ou HPV négatif.

Schiffman *et al.* ont suivi pendant 5 ans une large cohorte de patientes chez lesquelles la recherche d'une infection persistante à HPV et de l'apparition d'une CIN ou d'un cancer invasif était systématiquement réalisée [19]. Les résultats montrent que le virus HPV 16 est le plus susceptible de persister (presque 30 % des patientes HPV 16). De plus, on observe qu'un tiers des femmes qui ont une infection persistante à HPV 16 développeront dans les 5 ans une lésion de CIN3 ou de cancer invasif. Au total, sur les cinq ans de l'étude, une lésion de CIN3 ou de cancer invasif a été diagnostiquée chez 19,9 % des patientes HPV 16+ à l'inclusion. Les auteurs en concluent que le virus HPV 16 est un agent carcinogène remarquablement puissant qu'il convient de séparer des autres dans la prise en charge et le suivi des patientes.

#### **2.b.5. Détection de la P16INK4a**

La protéine p16INK4a est induite dans les cellules basales de l'épithélium malpighien du col utérin par l'expression des oncogènes viraux E6 et E7 au cours d'une infection à HPV à haut risque.

Omori a cherché à évaluer l'intérêt de la détection de cette protéine comme marqueur prédictif de l'évolution d'une CIN2 [20]. Il observe tout d'abord que le degré d'expression de la protéine P16, étudiée par immunohistochimie, augmente significativement avec le stade de la lésion : une expression modérée à forte de la P16 est observée dans 8 % des CIN1 (2/25), 27 % des CIN2 (14/52), 90 % des CIN3 (18/20) et 100 % des cancers invasifs (10/10). Dans son étude, les CIN2 sont divisées en 3 groupes : groupe 1 (n = 28) chez qui on observe une régression des lésions durant le suivi, groupe 2 (n = 11) chez qui est notée une persistance des lésions de CIN2 durant plus de 2 ans, et le groupe 3 (n = 13) dans lequel une conisation est réalisée pour progression vers une CIN3. Omori note que le degré d'expression de la P16 au moment du diagnostic initial est significativement plus élevé pour les CIN2 du groupe 3 que pour les CIN2 des groupes 1 et 2 : une expression forte de la P16 est retrouvée pour 6 CIN2 du groupe 3 mais pour aucun des CIN2 des groupes 1 et 2. Le pronostic d'une CIN2 semble donc dépendre de l'intensité de l'expression de la P16 au moment du diagnostic initial. Une forte expression de la P16 serait en faveur d'une progression de la CIN2.

### 2.b.6. Expression de l'antigène Ki-67

L'antigène Ki-67 est un antigène nucléaire exprimé par les cellules engagées dans le cycle cellulaire G1, S, G2 et M. Il permet d'estimer l'index de prolifération cellulaire.

Selon Kruse *et al.*, une expression forte de l'antigène Ki-67 dans les cellules des biopsies de CIN2 a une valeur pronostique importante et indépendante de la progression de la maladie [21]. Les auteurs classent des lésions de CIN (25 CIN1 et 65 CIN2) en deux groupes : le groupe 1 (n = 40) ayant une faible expression du Ki-67 et le groupe 2 (n = 50) où les lésions ont une forte expression du Ki-67. Au cours de l'étude il n'a été noté aucune progression des lésions du groupe 1, alors que 30 % (n = 15) des lésions du groupe 2 se sont aggravées (p = 0,001). Là encore une forte expression du Ki-67 sur les biopsies CIN2 serait prédictive du risque de progression de la maladie.

Au total, il nous semble que les facteurs pronostiques les plus importants pour affiner le pronostic d'une CIN2 diagnostiquée sur une biopsie cervicale sont l'âge de la patiente, la gravité du frottis initial, la sévérité de l'aspect colposcopique (signes de gravité, taille de la lésion) et le statut vis-à-vis de l'HPV 16.

## 3. COMMENT TRAITE-T-ON LES CIN2 ACTUELLEMENT EN FRANCE ?

### 3.a. Recommandations de l'ANAES de 2002 [22]

Les lésions de haut grade (CIN2 et 3) doivent toujours être traitées. L'examen colposcopique est indispensable pour le choix de la méthode ; il doit préciser le siège et la taille de la lésion et l'importance de la zone de transformation. Le choix de la méthode thérapeutique doit prendre en compte le désir de grossesse de la patiente et sa compliance pour la surveillance post-thérapeutique.

Les méthodes de résection (conisation) sont habituellement indiquées. La hauteur de la conisation sera guidée par l'examen colposcopique. Chez la jeune femme nullipare, la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible mais avec des limites de résection saines.

Les méthodes de destruction (vaporisation laser ou cryothérapie) peuvent être proposées à une femme désirant une grossesse et qui

acceptera un suivi régulier si les conditions suivantes sont respectées : lésions de petite taille, de siège uniquement exocervical, totalement visibles à la colposcopie.

### **3.b. Recommandations américaines de 2006 [23]**

En 2005, l'*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) a commencé à revoir les recommandations américaines de 2001. Ce travail leur semblait nécessaire car de nouvelles données sont apparues sur l'histoire naturelle des CIN, particulièrement chez l'adolescente et la femme jeune, ainsi que sur les conséquences néfastes des traitements sur le pronostic obstétrical.

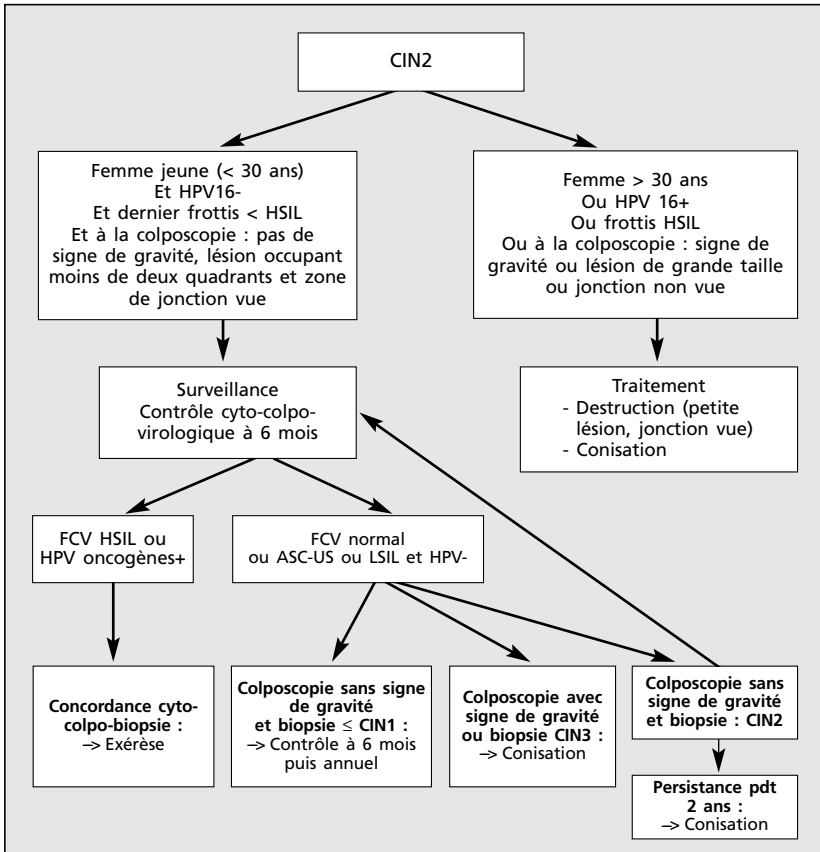
Les recommandations de 2006 se différencient ainsi de celles de 2001 pour le traitement des CIN2 chez l'adolescente et la femme jeune. En effet, les auteurs précisent que le risque de cancer invasif dans cette population est très faible alors que les lésions de CIN sont fréquentes [24]. De plus les lésions de CIN dans cette population, et particulièrement chez l'adolescente, ont un fort taux de régression spontanée [25]. Si le traitement des CIN3 est toujours indiqué, ces recommandations proposent de surveiller les lésions de CIN2 tout en précisant que le traitement est acceptable. En revanche si la colposcopie n'est pas satisfaisante, le traitement est recommandé.

La surveillance de ces patientes est assurée par un frottis et une colposcopie tous les 6 mois pendant 24 mois. Si le frottis est HSIL ou si l'aspect colposcopique est de haut grade, une nouvelle biopsie doit être réalisée. Après deux frottis négatifs et un examen colposcopique normal, la patiente peut retourner vers un dépistage de routine.

## 4. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE QUE NOUS POUVONS PROPOSER

D'après les éléments étudiés ci-dessus, voici un schéma thérapeutique possible (Tableau 2 - Traitement des CIN2).

Tableau 2 - Traitement du CIN2



## CONCLUSION

La pathologie cervicale semble concerner des femmes de plus en plus jeunes et pose de nombreux problèmes en raison des séquelles possibles des traitements réalisés. Il est donc essentiel de restreindre les traitements à la prévention secondaire du cancer du col et donc aux lésions à potentiel évolutif. La CIN2 est de diagnostic histologique difficile, c'est une entité qui regroupe en réalité de nombreuses situations différentes et près de 50 % vont régresser sans traitement. Il convient donc avec les facteurs prédictifs connus (principalement l'âge de la patiente, le frottis initial, l'aspect colposcopique et le type d'HPV associé) de s'abstenir de traiter les CIN2 à « faible risque » en appliquant une surveillance étroite tous les 6 mois pendant 2 ans de manière à limiter les effets délétères des traitements.

## Bibliographie

- [1] Marchetta J. Halte aux conisations. *Gyn Obst Fert* 2009;37:213-215.
- [2] INSEE 2009.
- [3] Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevaidis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337: a1284.
- [4] 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.
- [5] Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer* 1953;6(2):224-34.
- [6] Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Ann* 1973;8:301-28
- [7] Tranbaloc P. Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin, *Gynecol Obstet Fert* 2008;36:650-655.
- [8] Robertson *et al.* Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol.* 1989;42:231-238.
- [9] Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M for the ALTS Group. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses. *Am J Clin Pathol* 2007;127:805-815.
- [10] Pretorius RG *et al.* Inappropriate gold standard bias in cervical cancer screening studies. *Int J Cancer* 2007;121:2218-2224.
- [11] Tranbaloc P. Métaplasie et CIN de haut grade. Difficultés diagnostiques. *Gynecol Obstet Fert* 2002;8:45-849.
- [12] Baldauf JJ. *Cancer du col utérin.* Masson 2005.
- [13] Richart RM. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:386-393.
- [14] Östor. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynaecol Pathol* 1993;12:186-192.
- [15] Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 Mar;65(1):45-53.
- [16] Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol* 2009;113:18-25.
- [17] Syrjänen K *et al.* New independent states of the former Soviet Union and the latin American screening study research groups. Persistent high risk HPV infections and other end point markers of progressive cervical disease among women prospectively followed-up in the new independent states of the former Soviet Union and the latin American screening study cohorts. *Int J Gynecol Cancer* 2009 Jul;19(5):934-42.
- [18] Trimble CL *et al.* Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA Phenotype. *Clinical Cancer Research* 2005 July 1;11:4717-4723.
- [19] Schiffman M *et al.* The carcinogenicity of HPV types reflects viral evolution. *Virology* 2005;337:76-84.
- [20] Omori M *et al.* Estimation of prognoses for cervical intraepithelial neoplasia 2 by p16INK4a immunorexpression and high-risk HPV in situ hybridization signal types. *Am J Clin Pathol* 2007;128:208-217.
- [21] Kruse *et al.* Low-and high-risk CIN 1 and 2 lesions: predictive value of grade, HPV and KI-67 immuno-quantitative variables. *J Pathol* 2003 Apr;199(4):462-70. Kruse *et al.* Ki67 predicts progression in early CIN: validation of a multivariate progression-risk model. *Cell Oncol* 2004;26(1-2):13.
- [22] ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Septembre 2002.
- [23] Wright *et al.* 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Oct;197(4):340-5.
- [24] Insinga *et al.* Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am Obstet Gynecol* 2004;191:105-13.
- [25] Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK *et al.* Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364:1678-83.