

La présence d'un HPV16 doit-elle changer la prise en charge ?

X. CARCOPINO *, L. BOUBLI
(Marseille)

Résumé

Avec l'arrivée des tests de génotypage, le médecin se retrouve actuellement confronté à des résultats auxquels il n'est pas toujours préparé. En particulier l'identification d'un HPV16, et ce malgré l'absence de lésion cervicale identifiée, est une source de stress indéniable pour les patientes mais aussi les médecins et risque d'entraîner des gestes thérapeutiques injustifiés car le plus souvent inutiles et potentiellement dangereux pour leur avenir obstétrical. L'HPV16 se différencie des autres types d'HR-HPV par un risque plus important que l'infection persiste au cours du temps et finisse par entraîner l'apparition d'une CIN. Le principal intérêt de la pratique d'un test de génotypage est la prise en charge des patientes ayant un test HPV positif et dont le FCU est normal. Dans ce cas précis, la mise en évidence d'un HPV16 impose la réalisation d'une colposcopie immédiate alors que les autres patientes pourront simplement refaire un FCU et un test HPV 12 mois plus tard. En cas de colposcopie normale parce que la présence

Hôpital Nord - Service de gynécologie-obstétrique - Chemin des Bourrely -
13915 Marseille cedex 20

* Correspondance : xcarco@free.fr

d'un HPV16 est associée à un risque plus important de voir apparaître secondairement une CIN2+, ces patientes devront bénéficier d'un suivi rapproché. En aucun cas la décision de réaliser une résection à l'anse ne doit être prise sur la simple découverte d'un HR-HPV, quand bien même il s'agirait d'un HPV16. Finalement seul le diagnostic d'une CIN2+ prouvée histologiquement doit faire indiquer un traitement.

Mots clés : dépistage, HPV16, néoplasie cervicale intraépithéliale, génotypage, colposcopie, surveillance

Déclaration publique d'intérêt

Nous soussignés, Xavier Carcopino et Léon Boubli, déclarons avoir un intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté, à savoir l'expertise pour les laboratoires Sanofi Pasteur MSD et GSK.

INTRODUCTION

L'utilisation des tests moléculaires recherchant la présence de l'ADN des papillomavirus humains (HPV), principal facteur de risque de néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN) et de cancer du col de l'utérus, est maintenant rentrée dans la pratique médicale courante. En particulier, la pratique du test HPV est recommandée pour la prise en charge des frottis cervico-utérins (FCU) équivoques (ASCUS) en alternative à la réalisation immédiate d'une colposcopie ou à la répétition à 6 mois du FCU [1]. Son excellente valeur prédictive négative permet dans ce cas d'éliminer la présence d'une lésion cervicale, d'éviter une colposcopie inutile, de rassurer la patiente et de lui faire reprendre un suivi normal avec la réalisation d'un FCU de contrôle 3 ans plus tard. Idéalement, dans le cas où le FCU a été réalisé en phase liquide, le test HPV peut être réalisé directement sur le liquide restant du flacon de cytologie, évitant à la patiente de devoir réaliser un nouveau prélèvement et permettant de lui rendre directement le résultat global du FCU et du test HPV. La seconde situation dans laquelle la pratique d'un test HPV est recommandée est le suivi des patientes ayant été traitées pour une CIN2/3 [2]. Dans cette indication, les données actuelles de la littérature montrent que le test

HPV est plus performant que la cytologie seule pour dépister une lésion résiduelle ou une récurrence [3-5]. Réalisé conjointement avec un FCU 3 à 6 mois après le traitement, un test HPV négatif permet de valider le succès du traitement et l'absence de lésion résiduelle ou de récurrence précoce. Il sera renouvelé un an plus tard pour permettre la reprise du suivi par FCU uniquement. Seule la constatation d'un FCU anormal et/ou d'un test HPV positif dans ce contexte indique la réalisation d'une colposcopie qui n'est alors plus nécessaire dans tous les autres cas.

À ce jour, en dehors de ces deux indications bien précises, le test HPV n'est toujours pas utilisé comme test de dépistage du cancer du col de l'utérus et des lésions précancéreuses [6]. Nous disposons pourtant actuellement de preuves suffisantes pour considérer le test HPV comme une méthode efficace pour le dépistage des précurseurs du cancer du col de l'utérus et pouvant potentiellement permettre d'en réduire la mortalité [7-10]. Utilisé pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, le test HPV a fait la preuve d'une meilleure sensibilité que celle de la cytologie, mais d'une spécificité inférieure [3, 9, 11]. Qu'il soit utilisé seul ou couplé à la cytologie, les hautes performances du test HPV en font un outil de dépistage redoutable permettant de dépister mieux et plus rapidement. À terme, de telles performances permettraient d'envisager de rallonger l'intervalle de temps entre deux dépistages, limitant ainsi les surcoûts engendrés [12]. Même si le test HPV tarde à être introduit dans les politiques de dépistage, à l'heure de la vaccination anti-HPV, la chute prévisible des performances de la cytologie conventionnelle liée à la diminution de la prévalence des CIN va imposer peu à peu le test HPV comme l'outil incontournable du dépistage [13].

Initialement les tests HPV utilisés permettaient la détection de la présence de l'ADN d'HPV de haut-risque (HR-HPV) sans distinction de type. Parmi ces tests l'Hybrid Capture 2 (HC2) test (Qiagen®) et l'Amplivator® HPV test (Roche®) permettent chacun la détection de l'ADN de 13 types d'HR-HPV, mais sans en permettre le génotypage [14]. De la même manière l'Invader HPV-HR Molecular Assay (Third Wave Technologies®) permet la détection de 14 types d'HR-HPV [15]. Plus récemment de nouveaux tests ont été commercialisés, qui permettent le génotypage de l'ADN des HR-HPV identifiés. À titre d'exemple le Linear Array HPV genotyping test (Roche®) permet le génotypage de 37 types d'HR-HPV et d'HPV de bas risque (BR-HPV) [16]. Le test Inno-Lipa (Innogenetics®) permet le génotypage de 24 génotypes d'HPV (13 HR-HPV et 11 BR-HPV) [17-19]. Le Real-Time PCR based test (Abbott Molecular®), en plus de permettre la détection

indifférenciée de 14 types d'HR-HPV, permet également d'identifier spécifiquement les femmes infectées par HPV16 et HPV18 [20]. Le test Cervista (Hologic, Marlborough, MA) est le premier test permettant la mise en évidence des HPV16 et 18 à avoir reçu en 2009 l'aval de la Food and Drug Administration (FDA) [13].

Paradoxalement ces tests de génotypage sont aujourd'hui utilisés couramment par les laboratoires, et ce en dehors de tout consensus ou de toute recommandation officielle et surtout sans qu'il existe des recommandations concernant la prise en charge des patientes chez lesquelles a été mise en évidence une infection à HPV16 et/ou 18. Avec l'arrivée de ces tests, le médecin se retrouve actuellement confronté à des résultats auxquels il n'est pas toujours préparé. En particulier le stress engendré par l'identification d'un HPV16 et ce malgré l'absence de lésion cervicale identifiée est une source de stress indéniable pour les patientes mais aussi les médecins, et risque d'entraîner des gestes thérapeutiques injustifiés exposant les patientes aux complications obstétricales et néonatales qui en découlent [21, 22].

I. L'HPV16, UN TYPE D'HPV BIEN À PART

L'utilisation d'un test de génotypage de l'HPV16 en plus de la simple identification de la présence d'un HR-HPV pourrait être justifiée par le fait que l'HPV16 n'est pas un HR-HPV comme les autres. Il est effectivement le type d'HR-HPV le plus fréquemment observé en cas de CIN2/3 ou de cancer du col de l'utérus. En France, il a été identifié dans 62 % des CIN2/3, loin devant les HPV de type 31 (15 %), 33 (12 %), 52 (9 %), 51 (8 %), 58 (7%), 35 et 18 (4%) [18]. Il a également été identifié dans 73 % des cancers, et en particulier dans 74 % des carcinomes épidermoïdes et 64 % des adénocarcinomes [19]. En comparaison l'HPV18 est le second type d'HR-HPV le plus fréquemment identifié parmi les cas de cancer du col de l'utérus (19 %) et représente 16 % des carcinomes épidermoïdes et 37 % des adénocarcinomes [19]. C'est d'ailleurs parce que les HPV de types 16 et 18 sont les plus fréquemment associés aux cas de cancer du col que ces deux types d'HR-HPV sont les deux cibles désignées de la vaccination anti-HPV.

Néanmoins la présence d'une infection à HPV16 ne signifie pas pour autant que la patiente développera inévitablement une CIN qui évoluera nécessairement vers un cancer infiltrant. Malgré sa dangerosité

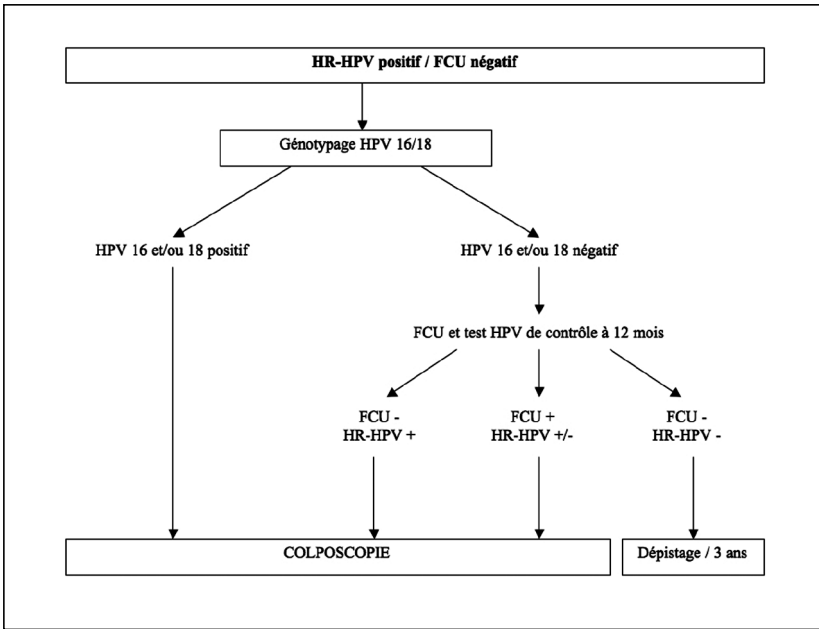
potentielle, l'infection à HPV est extrêmement fréquente, banale et souvent transitoire. Chez les femmes n'ayant eu qu'un seul partenaire sexuel masculin, on estime que le taux d'incidence cumulée à 1 an d'infection initiale à HPV serait de 28,5 % (IC à 95 % : 20,6-38,6 %) et monte à près de 50 % après 3 ans [23]. De manière plus générale, on estime que le taux d'incidence cumulée des infections à HPV à 25 ans est de l'ordre de 80 % [24]. Après s'être contaminée, la majorité des femmes vont se débarrasser de l'infection en 8 à 10 mois et ne développeront jamais de lésion cervicale [25-27]. L'infection à HPV va persister uniquement chez une minorité d'entre elles [27-29]. C'est principalement la persistance de l'infection à HR-HPV qui expose la patiente au risque de CIN2/3 et de cancer infiltrant du col de l'utérus [30]. Ainsi, dans la population féminine, la prévalence de l'infection à HPV est élevée. Elle est maximale avant 30 ans avec près de 30 % des femmes infectées et décroît ensuite avec l'âge [31]. De la même manière, la prévalence de l'infection à HR-HPV est maximale avant 30 ans. Chez les femmes de 20 à 24 ans et de 24 à 29 ans, elle est respectivement de 13 et 17 % et chute ensuite à 2,5-3,9 % après 30 ans, témoignant ainsi de la clairance de ces infections au cours du temps [32, 33]. On estime que la clairance d'une infection à HR-HPV est la plupart du temps très rapide : 55 % (IC à 95 % : 52-59) et 67 % (IC à 95 % : 63-70) à 6 et 12 mois, respectivement [34]. L'HPV16 se différencie des autres types d'HR-HPV par un risque plus important que l'infection persiste au cours du temps et entraîne l'apparition d'une CIN [35]. Ainsi, la probabilité de persistance à 8-16 mois d'une infection à HPV est significativement plus importante pour les HPV16, mais aussi pour les types d'HPV qui lui sont phylogénétiquement proches comme l'HPV31, 33, 35, 52, 58 et 67 [36]. Ceci est d'autant plus important qu'il est maintenant admis que plus que la simple infection à un HR-HPV, c'est bien la persistance de cette infection dans le temps qui est le principal facteur de risque d'une lésion précancéreuse ou cancéreuse du col de l'utérus. L'étude de Khan *et al.* est une de celles qui illustrent mieux l'agressivité des HR-HPV de types 16 et 18 [37]. Dans cette étude, l'incidence cumulée de CIN3+ à 10 ans a été estimée à 17,2 % (IC à 95 % : 11,5-22,9) et à 13,6 % (IC à 95 % : 3,6-23,7) pour les patientes HPV16 positives, HPV18 positives et HPV16 négatives, respectivement [37]. En comparaison, ce taux était de 3 % (IC à 95 % : 1,9-4,2) pour les patientes ayant une infection à HR-HPV d'un type différent de l'HPV16 et de l'HPV18 et de 0,8 % (IC à 95 % : 0,6-1,1) pour les patientes ayant un test HR-HPV négatif [37].

II. INTRODUCTION DES TESTS DE GÉNOTYPAGE DANS LES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS ?

Même si aucun pays ne recommande l'utilisation du test HPV comme test de référence pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, la pratique du test HPV combinée à celle du FCU de dépistage chez les femmes de plus de 30 ans est maintenant admise aux États-Unis [38]. Associé au FCU, non seulement le test HPV augmente la sensibilité et la valeur prédictive négative du dépistage, mais il offre également une sécurité permettant l'allongement de l'intervalle entre deux tests de dépistage permettant de contrôler les coûts engendrés [13, 39]. La principale limite de l'utilisation de ce dépistage combiné est la prise en charge des patientes ayant un test HPV positif et dont le FCU est normal. Dans ce cas précis, la connaissance de la haute oncogénicité des génotypes 16 et 18 incite à recommander la pratique d'un test de génotypage et à adapter la prise en charge en fonction de la présence ou non d'un HPV de types 16 et/ou 18 [13]. Dans ce cas, si la colposcopie est nécessaire d'emblée chez les femmes HPV16 et/ou 18 positives, la simple répétition du FCU et du test HPV, 12 mois plus tard, est recommandée chez toutes les autres (Figure 1). Les tests de génotypage ont aussi démontré un intérêt pour la prise en charge des patientes ayant un FCU ASCUS ou une LIEBG. Dans ces situations, ils permettraient de gagner en valeur prédictive positive et en spécificité pour la détection des CIN2+ [40, 41]. Pour ces patientes, le risque d'apparition secondaire d'une CIN2+ est lui aussi plus élevé et justifie d'un suivi rapproché [37, 42].

Quoi qu'il en soit, en aucun cas la décision de réaliser une résection à l'anse ne sera basée sur la simple découverte d'un HR-HPV, quand bien même il s'agirait d'un type 16 ou 18. Même si ces patientes ont un risque beaucoup plus élevé que les autres de développer une CIN2+, ce risque ne permet pas d'indiquer un traitement. Dans tous les cas, seul le résultat de la colposcopie et d'une éventuelle biopsie cervicale mettant en évidence une CIN2+ fera ou non indiquer la réalisation d'un geste thérapeutique. Ici, le seul objectif de la pratique d'un test de génotypage est de cibler au mieux les indications de colposcopie afin d'en optimiser la rentabilité et de minimiser les dépenses engendrées.

Figure 1 - Algorithme de prise en charge des patientes de plus de 30 ans HPV positives à FCU normal, selon les recommandations de l'American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)



III. PRISE EN CHARGE DES PATIENTES HPV16 POSITIVES AYANT UNE COLPOSCOPIE NORMALE APRÈS UN FCU ASCUS OU DE BAS GRADE

La prise en charge de ces patientes est sans doute la plus délicate car, en plus du stress engendré pour la patiente par la découverte d'un HPV16, dont le risque oncogénique est réel et important, le médecin a aussi à gérer la possibilité d'une sous-évaluation diagnostique de la colposcopie. Car si la colposcopie reste le « gold standard » pour le diagnostic du statut cervical d'une patiente après un test de dépistage anormal, elle est un examen subjectif dont les performances diagnostiques sont imparfaites [43]. Pourtant, une colposcopie normale après un FCU de type LIEBG garantit un risque très faible de CIN2+ ou de son apparition secondaire [44-46]. Avec l'introduction récente de

l'utilisation des tests HPV en pratique clinique courante, on peut attendre que l'identification de la présence d'HPV16 ou 18 après une LIEBG soit une situation relativement fréquente puisqu'on estime qu'ils sont présents dans 28 % des LIEBG en France [47]. Il est donc nécessaire que les cliniciens soient préparés à une telle situation. Dans ce cas l'identification d'un HR-HPV, et plus particulièrement d'un HPV16 alors que la colposcopie est normale, pourrait faire craindre un faux négatif de la colposcopie et conduire à des traitements inutiles et potentiellement dangereux pour le devenir obstétrical et néonatal de ces patientes [21, 22].

Actuellement, les données sur l'impact de la détection d'un HR-HPV, et plus particulièrement d'un HPV16 chez les patientes ayant une colposcopie normale après un FCU ASCUS ou de bas grade, restent encore limitées. Dans une étude récente, la probabilité cumulée à 12 mois de normalisation du FCU n'était pas significativement différente entre les patientes HR-HPV positives ayant une colposcopie et une biopsie négatives après une LIEBG et celles dont la recherche d'HR-HPV était négative : 67,3 % *versus* 74,4 % ; $p = 0,74$, respectivement [48]. Parmi les patientes ayant un FCU ASCUS ou de bas grade, le risque cumulé à 18 mois de CIN2+ documenté histologiquement est plus élevé pour les femmes HR-HPV positives (33 % ; IC à 95 % : 28-38) que celles HR-HPV négatives (2,5 % ; IC à 95 % : 1,5-4,2) [49]. Le génotypage pourrait être particulièrement intéressant pour le triage initial de ces patientes puisque la mise en évidence d'un HPV16 et/ou 18 serait associée à un risque de CIN2+ de 43 % (IC à 95 % : 35-52) contre 26 % (IC à 95 % : 20-33) pour les femmes ayant un HR-HPV non 16 et non 18 [49]. Cette fois encore, si l'HPV16 est clairement associé à un risque plus élevé de CIN2+, sa mise en évidence en l'absence de lésion cervicale identifiée ne justifie en aucun cas la réalisation d'un traitement cervical. Les patientes identifiées comme étant HR-HPV positives et plus particulièrement celles HPV16 et/ou 18 positives dont la colposcopie est normale devront bénéficier d'un suivi rapproché et régulier, et ce jusqu'à ce qu'elles se débarrassent de leur infection, ou qu'une lésion génitale HPV induite soit découverte.

IV. PRISE EN CHARGE DES PATIENTES AYANT UNE CIN1 OU UNE CIN2 CHEZ LESQUELLES UNE INFECTION À HPV16 A ÉTÉ MISE EN ÉVIDENCE

La prise en charge des CIN1 est essentiellement dictée par leur histoire naturelle. Une régression spontanée de la lésion s'observe effectivement dans 60 à 80 % des cas [50]. Si la lésion va persister dans près d'un tiers des cas, le risque de progression vers une CIN2/3 est beaucoup plus faible, de l'ordre de 12 % à 2 ans [51]. On estime que le risque de transformation en cancer infiltrant du col de l'utérus est exceptionnel (0,15-0,26 %), et s'étale sur plusieurs années. De plus, les CIN1 sont extrêmement fréquentes, pour ne pas dire banales, chez la jeune femme de moins de 30 ans. Pour ces raisons, l'abstention thérapeutique et la mise en place d'un suivi régulier basé sur l'alternance FCU/colposcopie sont aujourd'hui recommandées [52-55]. Un traitement ne sera indiqué qu'en cas de lésions persistant au moins 18 mois ou, bien entendu, en cas d'aggravation de la lésion en CIN2 ou 3. Pour ces patientes, la pratique d'un test HPV n'a pas de réel intérêt car celui-ci sera le plus souvent positif ; sur une série de 52 CIN1 prouvées histologiquement, 92,5 % étaient HR-HPV positifs [56]. La prévalence de l'HPV16 est par contre bien moins importante pour ces patientes que pour celles ayant une CIN2+. Celle-ci serait de 8,6 % (IC à 95 % : 5,3-13,7) contre 53,8 % (IC à 95 % : 48,5-59,0) et 67,8 % (IC à 95 % : 63,4-71,4) pour les CIN2/3 et les cancers, respectivement [57]. On pourrait être tenté de penser que les patientes ayant une CIN1 et étant HPV16 positives sont plus à risque de progresser vers une CIN3 et doivent donc bénéficier d'un traitement immédiat. Ce n'est pas le cas. En fait, ces patientes ont effectivement un risque plus important que les autres de développer une CIN3 à 5 ans, mais ce risque reste faible et ne suffit pas à justifier la réalisation d'un traitement. Ainsi, les patientes ayant une CIN1 prouvée histologiquement et étant HPV négatives ou ayant une infection à BR-HPV ont un risque de CIN3 à 5 ans de 2,0 % (IC à 95 % : 0,3-13,14). Ce risque est estimé à 12,7 % (IC à 95 % : 8,4-19) et à 24,1 % (IC à 95 % : 10,4-49,9) pour les patientes ayant une infection à HR-HPV et à HPV16, respectivement [58].

V. PRISE EN CHARGE DES JEUNES FEMMES HPV16 POSITIVES AYANT UNE CIN2

Si la découverte d'une CIN2 indique classiquement la réalisation d'un traitement, celui-ci peut être évité chez les jeunes femmes de moins de 25 ans, voire, pour certains auteurs, de moins de 30 ans [59, 60]. L'ASCCP reconnaît la possibilité de proposer une surveillance simple aux jeunes femmes de moins de 25 ans ayant une CIN2 basée là encore sur l'alternance FCU/colposcopie sur 24 mois [55]. La probabilité de régression spontanée des CIN2 pour les jeunes femmes de moins de 25 ans est effectivement non négligeable. On estime qu'elle est de 38 % (IC à 95 % : 29-49) à 1 an, de 63 % (IC à 95 % : 53-74) à 2 ans et de 68 % (IC à 95 % : 57-78 %) à 3 ans [61]. La mise en évidence d'une infection à HPV16 influence là encore le devenir de ces patientes chez lesquelles la probabilité de régression spontanée de la CIN2 sera significativement plus faible que chez les autres [61]. Mais comme pour les CIN1, la découverte d'une infection à HPV16 ne devra pas faire modifier la prise en charge de ces patientes. Ainsi, les patientes ayant une CIN2 prouvée histologiquement et étant HPV négatives ou ayant une infection à un HPV de bas risque ont un risque de CIN3 à 5 ans de 0 % (IC à 95 % : NA) alors que ce risque est estimé à 34,6 % (IC à 95 % : 20,5-54,5) et à 45,5 % (IC à 95 % : 13,9-91,4) pour les patientes ayant une infection à HR-HPV et à HPV16, respectivement [58].

CONCLUSION

Bien qu'étant de signification péjorative, car associée à un risque plus grand d'infection persistante et d'apparition d'une CIN, la découverte d'une infection à HPV16 ne signifie pas pour autant que la patiente développera nécessairement un cancer infiltrant. En aucun cas, la décision de réaliser une résection à l'anse ne doit être prise sur la simple découverte d'un HR-HPV, quand bien même il s'agirait d'un HPV16. Seul le diagnostic d'une CIN2+ prouvée histologiquement doit faire indiquer un traitement. Il est essentiel que la prise en charge et ses enjeux soient expliqués le plus clairement possible à la patiente. L'utilisation de documents écrits est d'ailleurs particulièrement recommandée. Ces explications permettraient aussi bien d'éviter les

perdues de vue que de dédramatiser la situation clinique et de lever l'angoisse d'une patiente qui pourrait insister pour bénéficier d'un traitement qui risque de lui être plus délétère que bénéfique.

Bibliographie

- [1] ANAES. Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. ANAES 2004.
- [2] Mergui JL, Polena V, David-Montefiore E, Uzan S. Guidelines for the follow-up of women treated for high-grade cervical neoplasia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37:S121-30.
- [3] 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:S78-89.
- [4] Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecologic Oncology* 2005;3:S7-11.
- [5] Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ *et al*. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:543-53.
- [6] HAS. Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. HAS 2010.
- [7] IARC. Cervical cancer screening. In: Press I, editor. *Handbooks of cancer prevention*. Lyon; 2005.
- [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] Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007;104:232-46.
- [10] Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM *et al*. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360:1385-94.
- [11] Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S *et al*. Overview of the

European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101.

[12] Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S *et al.* Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370:1764-72.

[13] Huh W, Einstein MH, Herzog TJ, Franco EL. What is the role of HPV typing in the United States now and in the next five years in a vaccinated population? *Gynecol Oncol* 2010; 117:481-5.

[14] Terry G, Ho L, Londesborough P, Cuzick J, Mielzynska-Lohnas I, Lorincz A. Detection of high-risk HPV types by the hybrid capture 2 test. *J Med Virol* 2001;65:155-62.

[15] Ginocchio CC, Barth D, Zhang F. Comparison of the third wave invader human papillomavirus (HPV) assay and the digene HPV hybrid capture 2 assay for detection of high-risk HPV DNA. *J Clin Microbiol* 2008; 46:1641-6.

[16] Papachristou E, Sypsa V, Paraskevis D, Gkekas A, Politi E, Nicolaidou E *et al.* Prevalence of different HPV types and estimation of prognostic risk factors based on the linear array HPV genotyping test. *J Med Virol* 2009; 81:2059-65.

[17] Van Ham MA, Bakkers JM, Harbers GK, Quint WG, Massuger LF, Melchers WJ. Comparison of two commercial assays for detection of human papillomavirus (HPV) in cervical scrape specimens: validation of the Roche AMPLICOR HPV test as a means to screen for HPV genotypes associated with a higher risk of cervical disorders. *J Clin Microbiol* 2005;43:2662-7.

[18] Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN2/3) in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2007;122:424-7.

[19] Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B *et al.* Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2007;122:428-32.

[20] Tang N, Huang S, Erickson B, Mak WB, Salituro J, Robinson J *et al.* High-risk HPV

detection and concurrent HPV16 and 18 typing with Abbott RealTime High Risk HPV test. *J Clin Virol* 2009;45:S25-8.

[21] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidas E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489-98.

[22] Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P *et al.* Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.

[23] Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008;197:279-82.

[24] Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK *et al.* Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645-54.

[25] Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL, Le Bail Carval K, Sautiere JL, Carbillet JP *et al.* Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 2003;106:396-403.

[26] Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P *et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.

[27] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.

[28] Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M *et al.* Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415-23.

[29] Bosch FX, Munoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* 2002;89:183-90.

[30] Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA *et al.* Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286:3106-14.

- [31] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
- [32] Cibas ES, Hong X, Crum CP, Feldman S. Age-specific detection of high risk HPV DNA in cytologically normal, computer-imaged ThinPrep Pap samples. *Gynecol Oncol* 2007; 104:702-6.
- [33] Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Franssen-Daalmeijer N *et al.* Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2000;87:221-7.
- [34] Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE *et al.* Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:513-7.
- [35] Carcopino X, Bolger N, Henry M, Mancini J, Boubli L, Olive D *et al.* Evaluation of type-specific HPV persistence and high-risk HPV viral load quantitation in HPV positive women under 30 with normal cytology. *J Med Virol* 2011;83:637-43.
- [36] Ralston Howe E, Li Z, McGlennen RC, Hellerstedt WL, Downs LS Jr. Type-specific prevalence and persistence of human papillomavirus in women in the United States who are referred for typing as a component of cervical cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:245.e1-7.
- [37] Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR *et al.* 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.
- [38] Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346-55.
- [39] Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C *et al.* Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754.
- [40] Guo M, Lin CY, Gong Y, Cogdell DE, Zhang W, Lin E *et al.* Human papillomavirus genotyping for the eight oncogenic types can improve specificity of HPV testing in women with mildly abnormal Pap results. *Mod Pathol* 2008;21:1037-43.
- [41] Thrall MJ, Smith DA, Mody DR. Women > or = 30 years of age with low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) have low positivity rates when cotested for high-risk human papillomavirus: should we reconsider HPV triage for LSIL in older women? *Diag Cytopath* 2010;38:407-12.
- [42] Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1066-71.
- [43] Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-31.
- [44] Luesley D, Downey G. Value of normal colposcopy after abnormal cervical smear report. *J Lower Gen Tract Dis* 2009;13:33-7.
- [45] Pretorius RG, Peterson P, Azizi F *et al.* Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 or cancer after a colposcopic diagnosis of CIN1 or less. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1260.
- [46] Cox JT, Schiffman M, Solomon D *et al.* Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1406-12.
- [47] Pretet JL, Jacquard AC, Saunier M, Clavel C, Dachez R, Gondry J *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical cancer: the EDiTH III study. *Gynecol Oncol* 2008;110:179-84.
- [48] Matsumoto K, Hirai Y, Furuta R, Takatsuka N, Oki A, Yasugi T *et al.* Subsequent risks for cervical precancer and cancer in women with low-grade squamous intraepithelial lesions unconfirmed by colposcopy-directed biopsy: results from a multicenter, prospective, cohort study. *Int J Clin Oncol* 2011 [Epub ahead of print].

- [49] Bulk S, Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJ, Verheijen RH *et al.* Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *Int J Cancer* 2007; 121:361-7.
- [50] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
- [51] 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.
- [52] Bergeron C, Boulanger JC, Levêque J. Recommandations pour la pratique clinique ; prévention du cancer du col de l'utérus. In: CNGOF, editor. *Mises à jour en gynécologie-obstétrique*. Paris: Vigot 2007:391-405.
- [53] Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathol* 2008;19:342-54.
- [54] Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D *et al.* European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathol* 2009;20:5-16.
- [55] 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*. *J Lower Gen Tract Dis* 2007;11:223-39.
- [56] Alonso I, Torne A, Puig-Tintore LM, Esteve R, Quinto L, Garcia S *et al.* High-risk cervical epithelial neoplasia grade 1 treated by loop electrosurgical excision: follow-up and value of HPV testing. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:359.e1-6.
- [57] Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 2008;17:1611-22.
- [58] Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N *et al.* Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2011;128:2898-910.
- [59] Carcopino X, Muszynski C, Mergui JL, Gondry J, Boubli L. Should C12 and 3 be treated the same way? *Gynecol Obstet Fertil* 2011;39:94-9.
- [60] Mergui JL, Carcopino X, Marchetta J, Gondry J, Boubli L. Modern management of cervical intraepithelial neoplasia: a proposal for a risk assessment method in colposcopic decision-making. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39:520-8.
- [61] Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S *et al.* Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010;116:1373-80.