

Indications actuelles de la colposcopie

X. CARCOPINO *, L. BOUBLI
(Marseille)

Résumé

La colposcopie est l'examen de référence pour le diagnostic des CIN et des lésions cervico-vaginales. Elle est d'autant plus performante qu'elle est guidée par les résultats du FCU. Utilisée comme test de dépistage, ses performances et en particulier sa sensibilité sont mauvaises. La colposcopie reste une option pour la prise en charge des ASCUS. Mais le test HPV représente une alternative particulièrement intéressante. Un test HPV négatif permet, dans cette indication, d'éliminer la présence d'une CIN et de se passer d'un examen colposcopique alors inutile. Même si la répétition du FCU à 6 mois est une alternative à la colposcopie d'emblée en cas de LIEBG, on peut retenir que toute anomalie au seuil LIEBG indique la réalisation d'un examen colposcopique en incluant les ASC-H et les anomalies glandulaires. Une colposcopie est également indiquée en cas de symptomatologie évocatrice : métrorragies post-coïtales ou col anormal. La colposcopie systématique et couplée au FCU reste une option pour le suivi post-thérapeutique des CIN2-3. Mais l'attitude la plus performante dans cette indication est d'associer le FCU au test HPV et de n'indiquer une colposcopie que si au moins l'un de ces tests est

Hôpital Nord - Service de gynécologie-obstétrique - Chemin des Bourrely - 13015 Marseille

* Correspondance : xcarco@free.fr

anormal. Autre cas particulier, chez la femme enceinte, toute anomalie au FCU indique une colposcopie. Celle-ci sera idéalement réalisée au premier trimestre et par un opérateur expérimenté. Enfin, les femmes immunodéprimées doivent bénéficier d'un suivi et d'un dépistage rapproché, mais elles conservent les mêmes indications de la colposcopie que la population générale.

Mots clés : colposcopie, frottis cervico-utérin, dépistage, néoplasie cervicale intraépithéliale, indications

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent avoir un intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté sous la forme d'expertise pour les laboratoires Sanofi Pasteur MSD et GSK.

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie qui présente toutes les caractéristiques justifiant la mise en œuvre d'un dépistage efficace. C'est une maladie fréquente, dont la mortalité est élevée et pour laquelle il existe un traitement efficace des lésions précancéreuses (les néoplasies intraépithéliales cervicales : CIN). De plus, l'histoire naturelle des CIN est suffisamment longue et progressive pour permettre la mise en œuvre de leur dépistage et un traitement efficace, aujourd'hui principalement par résection à l'anse diathermique (RAD) [1]. Enfin, il existe un test de dépistage efficace, peu coûteux et facilement acceptable par les patientes : le frottis cervico-utérin (FCU). Le dépistage par FCU doit être débuté à 25 ans et, après deux FCU normaux à un an d'intervalle, il doit ensuite être répété tous les 3 ans avant d'être interrompu à 65 ans [2]. En France comme dans la plupart

des pays développés, la mise en œuvre de ce dépistage a permis une réduction massive de l'incidence des cancers infiltrants [3, 4].

S'il est un test de dépistage performant et parfaitement adapté au dépistage et à la prévention du cancer du col de l'utérus, le FCU n'est pas un test diagnostique et ne doit d'ailleurs jamais être utilisé comme tel. Comme tout test de dépistage, le FCU ne permet que de sélectionner, dans une population cible asymptomatique, les patientes étant les plus à risque d'être atteintes d'une CIN2-3 et de développer ultérieurement un cancer du col de l'utérus afin de pouvoir leur proposer un traitement préventif efficace. Ces patientes sélectionnées par un FCU anormal devront donc être soumises à un test diagnostique permettant d'affirmer la présence d'une éventuelle CIN et de mettre en œuvre un traitement adapté. À ce jour, la colposcopie reste l'examen « *gold standard* » pour le diagnostic des CIN [1]. Schématiquement, la découverte d'un FCU anormal indique la réalisation d'une colposcopie, éventuellement complétée par la réalisation de biopsies dirigées permettant un diagnostic histologique. Mais son rôle ne se limite pas exclusivement à permettre ou non la réalisation d'une biopsie et un diagnostic histologique. En précisant la localisation exacte de la jonction pavimento-cylindrique, les caractéristiques de la zone de transformation et la présence éventuelle d'anomalies et de signes de gravité, la colposcopie participe à part entière à l'évaluation diagnostique, à la décision thérapeutique et enfin est indispensable à l'optimisation d'un éventuel traitement [1, 5, 6]. Plus qu'un simple outil de l'appréciation de la gravité lésionnelle histologique, la colposcopie est aussi l'outil privilégié de la caractérisation précise de la lésion et du choix de la stratégie thérapeutique.

Si les indications de la colposcopie sont a priori simples et justifiées par la découverte d'un FCU anormal, certaines précisions sont nécessaires. L'utilisation de la colposcopie sera différente selon la sévérité des anomalies cytologiques. Elle peut être un outil adapté au suivi post-thérapeutique d'une CIN2-3 ou à la prise en charge d'un test HPV positif. Elle peut aussi être indiquée par des symptômes cliniques ou un aspect anormal du col utérin lors d'un examen au spéculum. Enfin, il faut bien comprendre qu'indiquer une colposcopie n'est pas anodin ; indiquer cet examen équivaut à mettre en route une démarche diagnostique stressante pour les patientes et exposant au risque de geste thérapeutique inutile voire dangereux. Car s'il est facile de mettre en évidence une lésion, il est souvent bien plus difficile d'affirmer l'absence de lésion.

I. PERFORMANCES DE LA COLPOSCOPIE

La connaissance des performances mais aussi des limites de l'examen colposcopique est indispensable pour pouvoir en comprendre les indications et l'utiliser ainsi de manière optimale. Bien qu'étant l'examen de référence pour la prise en charge d'une patiente ayant un FCU anormal, la colposcopie est malheureusement limitée par ses performances diagnostiques imparfaites. Elle reste un examen subjectif, dont les performances dépendent de la capacité de l'examineur à identifier la présence d'une zone anormale au sein de la zone de transformation, à réaliser ou non une ou plusieurs biopsies cervicales et surtout à réaliser cette biopsie au bon endroit. Globalement, avec une sensibilité et une spécificité de la colposcopie au seuil LIEBG (lésion intraépithéliale de bas grade) et LIEHG (lésion intraépithéliale de haut grade) de 96 % et 48 % et de 85 % et 69 %, respectivement [7], les performances diagnostiques de la colposcopie sont très bonnes. De par sa subjectivité, ces performances dépendent inévitablement de l'opérateur ; la sensibilité de la colposcopie pouvant varier de 28,6 % à 92,9 % [8]. Mais il faut bien comprendre que les performances de la colposcopie ne seront optimales que lorsqu'elle est indiquée pour une raison valable, c'est-à-dire chez une patiente réellement à risque d'être porteuse d'une CIN2+. Ainsi, ses performances diagnostiques sont les plus mauvaises lorsqu'elle est utilisée comme test de dépistage, sa sensibilité aux seuils LIEBG et LIEHG chutant alors à 19,1 % et 28,6 %, respectivement [9]. Pour cette raison, la colposcopie n'est pas un examen de dépistage et ne doit pas être utilisée comme tel. Plusieurs raisons peuvent être données pour expliquer pourquoi les performances de la colposcopie sont d'autant plus importantes qu'elle est guidée par le résultat du FCU. Par rapport à l'examen d'une patiente venant pour un FCU ASCUS ou de bas grade (LIEBG), la vigilance du colposcopiste est accrue lorsqu'il examine une patiente venant pour un FCU de haut grade (LIEHG) dont il sait qu'elle est plus à risque de CIN2+. Mais surtout, par rapport aux patientes ayant des anomalies mineures au FCU, la fréquence des CIN2+ est significativement plus importante chez les patientes ayant un FCU LIEHG [10]. Ainsi, si les performances de la colposcopie augmentent avec la sévérité du FCU initial, c'est tout simplement car la probabilité d'avoir une lésion de type CIN2-3, voire un début d'invasion, augmente avec la sévérité des anomalies au FCU initial [7, 11].

De telles performances, bien qu'élevées, ne permettent pas d'éviter une erreur diagnostique. En particulier, la colposcopie ne permet pas d'éliminer le risque de méconnaître une lésion micro-infiltrante du col

de l'utérus. D'après la Cochrane database, ce risque serait de 0,5 % à 8 % [12]. La pratique d'une biopsie cervicale permet de compléter l'impression colposcopique par un diagnostic histologique et d'optimiser les performances de la colposcopie. Parce que la probabilité pour qu'il existe une lésion de type CIN2+ est nettement plus marquée pour un FCU LIEHG, la réalisation d'une biopsie cervicale sera indiquée en cas de FCU LIEHG mais aussi lors de la présence de signes de gravité en colposcopie et bien évidemment en cas de doute diagnostique. Mais les performances de la biopsie cervicale sont elles aussi imparfaites et dépendent directement de la localisation de la zone biopsiée et de l'étendue de la zone de transformation atypique [13]. Finalement, seule l'analyse histologique de la zone de transformation après son exérèse totale par résection à l'anse ou conisation chirurgicale permet un diagnostic de certitude.

Afin de limiter la subjectivité de la colposcopie et de garantir sa reproductibilité ainsi que la comparaison des résultats, différentes classifications ont été établies. On peut ainsi citer la classification de Coupez [14, 15] ou celle de la Fédération internationale de pathologie cervicale et de colposcopie (IFCPC) [16-18]. Mais aucune de ces classifications n'a permis d'amélioration significative des performances diagnostiques de la colposcopie. L'utilisation de scores de gradation tels que le score de Reid, basé sur la visualisation colposcopique de signes de sévérité tels que l'intensité de la réaction acidophile, la présence d'anomalies vasculaires, de congestion, d'irrégularité de surface et d'orifices glandulaires cernés n'a pas non plus permis d'améliorer significativement les performances diagnostiques de la colposcopie [19-21]. L'utilisation pratique de ces classifications et scores reste d'un intérêt diagnostique médiocre et nous sommes aujourd'hui obligés d'admettre que si la colposcopie reste un examen essentiel et performant pour le diagnostic des pathologies cervicales, elle souffre des limites inhérentes à tout examen subjectif.

II. INDICATIONS DE LA COLPOSCOPIE APRÈS UN FCU ANORMAL

Schématiquement, tout FCU anormal indique la réalisation d'une colposcopie. Mais ceci n'est valable qu'à partir du moment où la définition de FCU anormal fait consensus. Depuis 1988, les résultats du FCU doivent être exprimés selon les modalités de la classification de Bethesda [22, 23]. Selon cette classification, les résultats de la cytotex-

devront être classés en FCU non satisfaisant (dans ce cas le FCU devra être répété), FCU normal, FCU inflammatoire ou FCU mettant en évidence des anomalies de type malpighien ou glandulaire. Cas particulier, le FCU inflammatoire est un FCU normal mais sur lequel on note la présence de cellules témoignant d'un processus inflammatoire. Il ne requiert donc aucun contrôle et doit être assimilé à un FCU normal. Les anomalies malpighiennes sont classées en :

- présence d'atypies cellulaires malpighiennes dont la signification n'est pas déterminée (ASCUS) ;
- présence d'atypies ne permettant pas d'exclure la présence d'une lésion intraépithéliale de haut grade (ASC-H) ;
- présence d'une lésion intraépithéliale de bas grade (LIEBG) ;
- présence d'une lésion intraépithéliale de haut grade (LIEHG) ;
- FCU évocateur d'un cancer malpighien/possible invasion.

Les anomalies glandulaires sont classées en atypies des cellules glandulaires (AGC), atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie, adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS) et enfin adénocarcinome.

Le respect de l'utilisation de cette classification est essentiel car elle permet l'homogénéisation des pratiques et d'elle seule dépendent les recommandations actuelles quant à l'indication ou non d'une colposcopie.

À ce jour, la plupart des sociétés de colposcopie ont édité des recommandations sur les indications de la colposcopie et la bonne pratique de celle-ci. C'est le cas de la *British Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (BSCCP), avec la mise à jour de ses recommandations effectuée en 2010 [24]. Récemment, l'*American Cancer Society* (ACS), l'*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) et l'*American Society for Clinical Pathology* (ASCP) se sont jointes pour éditer des recommandations sur les stratégies de dépistage et de prévention du cancer du col de l'utérus [25]. Enfin, on notera les recommandations européennes publiées entre 2008 et 2009 sur la prise en charge des FCU anormaux [26, 27].

II.1. Prise en charge du FCU ASCUS

Depuis une dizaine d'années et l'arrivée des tests HPV, la prise en charge du FCU ASCUS a été repensée et si la colposcopie reste une option pour les patientes ayant un FCU de ce type, le test HPV a fait la preuve dans cette indication d'une extraordinaire valeur prédictive négative permettant, en cas de négativité, d'éliminer une éventuelle CIN et d'éviter une colposcopie devenue alors inutile.

La prise en charge des ASCUS est d'ailleurs un réel enjeu de santé publique. D'abord parce que ces FCU sont fréquents, ensuite parce que si dans la majorité des cas ces patientes ne sont porteuses d'aucune anomalie cervicale, une CIN reste possible. Par rapport aux patientes ayant un FCU normal, celles ayant un FCU ASCUS ont un risque de CIN2+ dans les deux ans 15 à 30 fois plus important [28]. On estime que le risque de CIN2+ et de CIN3+, 2 ans après un FCU ASCUS, est de 10 % et 6 %, respectivement [29, 30]. Ces données indiquent que les patientes ayant un FCU ASCUS doivent bénéficier d'une prise en charge adéquate. Après un FCU ASCUS, la répétition du FCU et l'envoi en colposcopie des patientes ayant un FCU ASCUS ou des anomalies plus sévères permettent la détection des CIN2+ avec une sensibilité de 82 % (IC à 95 % : 78-84 %) et une spécificité de 58 % (IC à 95 % : 50-66 %) [29]. On notera que les performances sont moins bonnes lorsqu'on ne réfère en colposcopie que les patientes ayant au minimum un FCU de bas grade après un FCU ASCUS [29]. Les meilleures performances sont observées lorsqu'on utilise le test HPV (HC2 test). Utilisé dans cette indication, le test HPV permet la détection des CIN2+ avec une sensibilité de 95 % (IC à 95 % : 93-97 %) et une spécificité de 67 % (IC à 95 % : 58-76 %) [29]. À titre d'exemple, dans l'ALTS study, la sensibilité du test HPV pour le diagnostic de CIN3+ dans les 2 ans suivant un FCU ASCUS était estimée à 92 %, 53 % des patientes étaient HPV positives et ont donc été référées en colposcopie [31]. En comparaison, dans cette étude, la répétition du FCU à 6 mois avait une sensibilité comparable, mais a fait indiquer la réalisation d'une colposcopie chez 73 % des patientes [31].

En 2002, l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) a recommandé l'utilisation du test HPV pour la prise en charge des patientes ayant un FCU ASCUS en alternative à la réalisation immédiate d'une colposcopie ou à la répétition à 6 mois du FCU [32, 33]. Le test HPV est d'ailleurs pris en charge par la CPAM (caisse primaire d'assurance maladie) dans cette indication. Les recommandations européennes de 2008 sont les mêmes que celles de l'ANAES et considèrent également 3 options possibles pour la prise en charge des FCU ASCUS : le test HPV (surtout si le FCU a été réalisé en phase liquide), la répétition du FCU 6 à 12 mois plus tard ou enfin un examen colposcopique d'emblée [26]. Dans le cas de l'utilisation du test HPV, son excellente valeur prédictive négative permet alors 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. Une colposcopie ne sera alors indiquée que si le test HPV est positif.

II.2. Prise en charge du FCU de bas grade (LIEBG)

Le rationnel de la prise en charge des LIEBG repose sur la prévalence des CIN chez ces patientes. Celle-ci est plus élevée que pour les FCU ASCUS et un FCU LIEBG ne signifie en aucun cas présence de CIN1 et un peu moins de la moitié de ces patientes auraient en fait un col normal. Une étude de 2007 rapportait la présence d'une CIN1, d'une CIN2 ou d'une CIN3+ dans 19,4 %, 22,9 % et 9,3% des cas, respectivement [10]. Dans l'ALTS study, les auteurs rapportaient une incidence cumulée de CIN3 à 2 ans après une LIEBG de 14 à 18 % [34]. Pour ces raisons, les patientes ayant un FCU LIEBG doivent classiquement directement bénéficier d'une coloscopie [24, 26].

La répétition du FCU à 6 mois reste une alternative à la coloscopie d'emblée en cas de LIEBG [24, 26]. Celle-ci est d'autant plus facilement envisageable que la patiente concernée est jeune, dont on sait que la fréquence des LIEBG est plus importante avec un risque plus important de faux positifs, voire de traitement inutile et potentiellement dangereux [35]. Dans le cas où cette option est retenue, le FCU sera répété 6 mois plus tard et la patiente adressée pour une coloscopie à partir d'anomalies cytologiques au seuil ASCUS. Dans ce cas, il faudra la répétition de deux FCU normaux à 6 mois d'intervalle avant de reprendre un dépistage normal [26].

À ce jour, l'utilisation du test HPV n'est pas recommandée en cas de LIEBG. La principale raison est que la prévalence de l'infection à HPV en cas de LIEBG est extrêmement importante. La présence d'une infection à HPV serait retrouvée dans 98,2 % des LIEBG et celle d'un HPV de haut risque (HR-HPV) dans 64 % [36]. Ainsi, le test HPV a une mauvaise spécificité pour le triage des LIEBG, de l'ordre de 33 % (IC à 95 % : 18-48 %) [37]. Ses mauvaises performances dans cette indication se traduisent par l'envoi de 85 % des patientes en coloscopie [34].

II.3. Prise en charge des FCU de haut grade (LIEHG)

Par rapport aux ASCUS et LIEBG, la mise en évidence d'une LIEHG au FCU est associée avec la probabilité la plus élevée que la patiente soit porteuse d'une CIN2+ et impose la réalisation d'une coloscopie d'emblée [24, 26-]. À titre d'exemple, une étude de 2007 rapportait la présence d'une CIN2+ ou d'une CIN3+ dans 68 % et 46,2 % des cas, respectivement [10]. Le risque d'avoir une CIN 2+ sur l'analyse de la pièce de conisation pour les patientes ayant un diagnostic

de CIN2 à la biopsie est 2,8 fois plus important pour les patientes ayant une LIEHG que pour une LIEBG (OR : 2,8 ; IC à 95 % : 1,7-4,8 ; $p < 0,0005$) [11]. Chez des patientes ayant un diagnostic de CIN2 à la biopsie, le risque de diagnostiquer une lésion de type CIN2+ sur la pièce de conisation serait de 37 % pour une patiente ayant un FCU de bas grade et dont l'impression colposcopique est également de bas grade (anomalies colposcopiques mineures) contre près de 70 % en cas de FCU de haut grade avec la présence d'anomalies majeures à la colposcopie.

Enfin, il faut bien comprendre que la répétition du FCU et le test HPV ne sont pas indiqués pour le triage des LIEHG. Le test HPV n'a effectivement aucun intérêt dans la mesure où la présence d'HR-HPV est identifiée dans la quasi-totalité des cas et n'a de ce fait aucun intérêt.

II.4. Prise en charge des FCU ASC-H

Ces frottis ne doivent pas être assimilés aux ASCUS. Parce que les atypies identifiées à la cytologie en cas d'ASC-H ne permettant pas d'exclure la présence d'une lésion intraépithéliale de haut grade, les FCU ASC-H doivent être assimilés à des LIEHG et pris en charge comme tels avec un examen colposcopique d'emblée.

II.5. Prise en charge des anomalies glandulaires au FCU

Pour la prise en charge des anomalies cytologiques glandulaires, le praticien devra tenir compte du fait que les cellules glandulaires anormales visualisées au FCU peuvent provenir de l'endocol, de la cavité utérine ou tubaire voire des ovaires. L'âge de la patiente est un élément important car il orientera d'autant plus vers une pathologie endocervicale qu'il s'agit d'une femme jeune ; une pathologie endo-utérine est d'autant plus vraisemblable que la patiente est âgée. Idéalement, et selon les recommandations de Bethesda, la conclusion de l'examen cytologique devrait préciser si les anomalies glandulaires observées à la cytologie sont d'origine endocervicale ou endométriale ou si, cas le plus fréquent, l'origine des anomalies observées ne peut être précisée [22, 38]. Il s'agira en fait le plus souvent de FCU de type AGC. Contrairement aux ASCUS, LIEBG et LIEHG, les données disponibles concernant les anomalies glandulaires au FCU sont limitées. Néanmoins, il semble que les FCU AGC puissent être révélateurs de la présence de lésions intraépithéliales cervicales de haut

grade, qu'elles soient ou non d'origine endocervicale. La prévalence ou l'incidence cumulée à court terme de lésions invasives cervicales (épidermoïde, glandulaire) ou endométriales serait importante et varierait de moins de 1 % à 8 % selon les études [26]. Pour cette raison, ces patientes doivent bénéficier d'un examen coloscopique systématique éventuellement associé à une exploration endocervicale et/ou endo-utérine selon le contexte clinique et les conclusions précises de la cytologie [24, 26]. Néanmoins, étant donné la difficulté de l'exploration de l'endocol à la coloscopie, celle-ci devrait préférentiellement être réalisée par un opérateur expérimenté. La répétition du FCU en cas d'anomalies glandulaires ne doit pas être proposée, car elle offre une sensibilité insuffisante pour la détection des néoplasies intraépithéliales cervicales d'origine glandulaire [26].

III. INDICATIONS DE LA COLOSCOPIE EN CAS DE TEST HPV POSITIF

Même si l'utilisation du test HPV pour le dépistage du cancer du col de l'utérus n'est toujours pas recommandée en France [2], 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 [25, 39]. 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 [40, 41]. Mais 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, l'examen coloscopique peut être évité grâce à la pratique d'un test de génotypage. La connaissance de la haute oncogénicité des génotypes 16 et 18 permet d'adapter la prise en charge en fonction de la présence ou non d'un HPV de type 16 et/ou 18 [40]. Dans ce cas, si la coloscopie est nécessaire d'emblée chez les femmes HPV16 et/ou 18 positives, la simple répétition du FCU et du test HPV12 mois plus tard est recommandée chez toutes les autres.

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,

seuls les résultats de la colposcopie et d'une éventuelle biopsie cervicale mettant en évidence une CIN2+ feront 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.

IV. INDICATIONS CLINIQUES DE LA COLPOSCOPIE

Toute patiente présentant une symptomatologie évocatrice d'une lésion cervicale devra bénéficier d'une colposcopie. Ainsi, la survenue de métrorragies post-coïtales, mais également l'observation d'un col anormal lors d'un examen au spéculum doivent faire indiquer cet examen. De manière générale, la rentabilité de l'examen colposcopique pour des métrorragies post-coïtales reste limitée, mais cet examen reste incontournable du fait d'une prévalence du cancer invasif cervical mais aussi vaginal plus élevée que celle observée dans la population générale. Ainsi, dans une large série rétrospective ayant repris 314 examens colposcopiques réalisés pour des métrorragies post-coïtales, Rosenthal *et al.* retrouvaient un col normal dans 49 % des cas, une CIN2-3 dans 12 % et un cancer invasif du col utérin ou du vagin dans 3 % et 0,3 %, respectivement [42]. Il est important d'insister sur le fait que le FCU n'est pas indiqué dans cette situation. Le FCU n'est qu'un examen de dépistage dont les performances sont satisfaisantes pour son utilisation dans le cadre de programmes de dépistage, c'est-à-dire la sélection au sein de patientes asymptomatiques de celles à risque d'être porteuses d'une CIN2+. Le FCU n'est pas un examen diagnostique et ne peut être utilisé comme tel. La présence d'un FCU normal chez une patiente symptomatique, s'il diminue le risque de CIN2+, ne permet pas d'éviter un examen colposcopique rendu indispensable par le risque de faux négatifs du FCU dans cette situation. À titre d'exemple, deux études rétrospectives ont évalué le risque de CIN2+ chez 64 et 87 patientes ayant des métrorragies post-coïtales et un FCU normal. Si aucune de ces études n'a mis en évidence de cancer invasif du col de l'utérus, une CIN2-3 était retrouvée dans 2,7 % et 3,5 % des cas [43, 44].

Enfin, la découverte de condylomes acuminés indique classiquement la réalisation d'une colposcopie. Cette prise en charge semble surtout légitime pour des patientes de plus de 25 ans ou n'ayant pas bénéficié d'un suivi gynécologique et d'un dépistage régulier. Une telle prise en charge est justifiée par des études ayant montré qu'il existe une

augmentation significative du risque de cancers ano-génitaux et oropharyngés chez les patients ayant présenté des condylomes acuminés, mais le risque de cancer du col semble être moindre que pour les autres types de cancer [45, 46]. À titre d'exemple, une large étude suédoise avec un suivi de 10 971 patients sur une période de 13 ans a montré une augmentation de la probabilité de cancer de la vulve (SIR : 10,2 ; IC à 95 % : 5,4-17,4), du vagin (SIR : 12 ; IC à 95 % : 3,3-30,7) et du pénis (SIR : 21,9 ; IC à 95 % : 7,1-51,2) chez les patients ayant présenté des condylomes acuminés génitaux [46]. Mais le risque de cancer invasif du col n'était pas significativement augmenté et seul le risque de cancer cervical *in situ* était faiblement augmenté (SIR : 1,9 ; IC à 95 % : 1,7-2,1) [46]. L'absence d'impact significatif sur le risque de cancer invasif du col de l'utérus peut s'expliquer par le fait que les types d'HPV impliqués dans les condylomes acuminés sont différents de ceux responsables du cancer [47]. Mais ce résultat illustre également l'efficacité des politiques de dépistage par FCU et pose la question du réel intérêt d'une colposcopie systématique indiquée uniquement pour des condylomes acuminés chez une patiente suivie et régulièrement dépistée. À titre d'exemple, dans une étude rétrospective comparant la probabilité de diagnostiquer une CIN chez des patientes ayant des condylomes génitaux et un groupe témoin asymptomatique, les auteurs rapportaient une probabilité de CIN significativement plus importante chez les patientes ayant des condylomes : 9 (12,2 %) *versus* 0 (0 %), $p < 0,05$ [48]. Mais il s'agissait essentiellement de CIN1 et quand on compare la probabilité de CIN2+ entre ces deux groupes, la différence n'est plus significative : 1 (1,4 %) *versus* 0 (0 %), $p = 0,456$ [48].

V. UTILISATION DE LA COLPOSCOPIE DANS LE SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE DES CIN2-3

La surveillance post-thérapeutique des patientes traitées pour une CIN2-3 est un réel enjeu. Ces patientes restent effectivement exposées à un risque de cancer invasif du col utérin 4 à 5 fois plus élevé que celui de la population générale [49]. Même si le statut des marges de résection est un facteur prédictif important du risque de récurrences et/ou de lésions résiduelles, son utilisation a évolué au fil des dernières années. En effet, par rapport aux patientes ayant des marges saines, les patientes ayant des marges positives lors du traitement par exérèse d'une CIN2 ont un risque significativement plus élevé de lésions

résiduelles et/ou de récidives : 3 % *versus* 18 % (RR : 5,47 ; IC à 95 % : 4,37-6,83) [50]. Si le chirurgien doit s'appliquer à obtenir des marges saines lors de l'exérèse d'une CIN2-3, la présence de marges envahies ne suffit pas à faire indiquer une reprise chirurgicale qui sera inutile dans la majorité des cas [51]. Seule la mise en évidence d'une lésion résiduelle et/ou d'une récidive dans le suivi de ces patientes devra faire indiquer une reprise chirurgicale. La colposcopie fait classiquement partie des outils du suivi des patientes traitées pour une CIN2-3. Elle est classiquement recommandée en association au FCU 3 à 6 mois après une conisation pour CIN2-3 puis 6 à 12 mois plus tard si normal avant de proposer un suivi par FCU annuel à ces patientes [32]. Utilisée dans le suivi post-thérapeutique des CIN2-3, l'association du FCU et de la colposcopie permet de gagner en sensibilité mais fait chuter légèrement la spécificité. Ainsi, la sensibilité et la spécificité du FCU seul utilisé dans cette indication sont de 64 % et 95 % contre 91 % et 88 % pour le couple FCU + colposcopie [24, 52]. Le principal problème de l'utilisation de la colposcopie en post-thérapeutique est que celle-ci est souvent plus difficile, principalement du fait des remaniements cicatriciels cervicaux, d'une éventuelle sténose de l'orifice cervical et/ou d'un enfouissement endocervical de la jonction pavimento-cylindrique. Elle peut conduire à un risque plus important de faux positifs. Dans l'étude de Soutter *et al.*, si, par rapport au FCU seul, l'association du FCU + colposcopie permettait le dépistage de 8 cas supplémentaires de CIN2-3 résiduelle pour 1 000 patientes, elle aboutissait également à 88 fausses alarmes pour 1 000 patientes [52].

L'apport du test HPV dans le suivi des patientes traitées pour une CIN2-3 est fondamental et sa pratique est pour cette raison recommandée dans cette indication [51]. Dans le suivi d'une patiente traitée pour une CIN2-3, un test HPV positif est significativement associé à la présence d'une lésion résiduelle et/ou d'une récidive et doit donc faire indiquer un examen colposcopique [37]. Utilisé dans cette indication, le test HPV est plus performant que les marges et a une meilleure sensibilité et une spécificité équivalente à celle du FCU pour la prédiction d'une lésion résiduelle et/ou d'une récidive [37]. Enfin et surtout, un test HPV a une excellente valeur prédictive négative et permet de valider le succès thérapeutique [37]. Surtout si le FCU et le test HPV à 6 mois sont tous les deux négatifs, le risque de CIN2+ dans les deux ans serait inférieur à 0,5 % [53]. Dans ses recommandations pour la pratique clinique de 2007, le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) recommandait l'utilisation du couple FCU + test HPV3 à 6 mois après le traitement d'une CIN2-3 [37]. Seuls la mise en évidence d'une anomalie du FCU et/ou un test

HPV positif indiquent la colposcopie. Celle-ci devient inutile si ces deux examens sont négatifs ; la patiente ne sera alors surveillée que par un FCU annuel. Malheureusement, si l'utilisation du test HPV a démontré sa supériorité pour le suivi des femmes traitées, il n'est toujours pas remboursé dans cette indication.

VI. CAS PARTICULIERS

VI.1. Colposcopie chez la femme enceinte

Du fait du suivi obstétrical mis en place et des consultations obligatoires de suivi prénatal, la grossesse est une situation privilégiée pour le rattrapage du dépistage des femmes non suivies et/ou n'ayant pas bénéficié d'un FCU de dépistage dans les 3 ans. Ainsi, le médecin prenant en charge une patiente enceinte dont le dernier FCU date de plus de deux ans devra, lui, réaliser un FCU de dépistage [51]. Globalement, même si la performance du FCU est discutée au cours de la grossesse, il semble qu'elle soit comparable à celle observée en dehors de la grossesse [54-56]. En pratique, selon les recommandations pour la pratique clinique du CNGOF de 2007 et les recommandations européennes, tout FCU anormal au cours de la grossesse doit bénéficier d'un examen colposcopique [26, 51]. Même un FCU ASCUS imposera classiquement la réalisation d'un examen colposcopique. Cette attitude est pourtant remise en question par le résultat d'une récente étude ayant analysé le devenir de 625 femmes enceintes ayant bénéficié d'une colposcopie pour un FCU anormal au cours de la grossesse réalisée à un terme moyen de 24 SA (*range*, 4-39 SA) avec un FCU de référence ASCUS dans 34,1 % des cas et LIEBG dans 41 % des cas. Aucune de ces patientes n'était porteuse d'un cancer invasif ou micro-invasif et une CIN1, 2 et 3 a été diagnostiquée dans 31,8 %, 20,3 %, et 16,7 % des cas, respectivement [57]. Enfin, aucun cas de progression de la CIN n'a été observé lors du suivi colposcopique et de la réévaluation en post-partum [57]. On peut donc se poser la question de l'intérêt d'une colposcopie chez la femme enceinte ayant un FCU ASCUS ou LIEBG [58]. D'ailleurs, dans ses recommandations de 2006, l'ASCCP indique que l'examen colposcopique en cas de FCU ASCUS ou LIEBG au cours de la grossesse peut être déferé dans le post-partum [39].

Chez la femme enceinte, l'examen colposcopique sera de préférence réalisé par un colposcopiste expérimenté ; les modifications

physiologiques liées à la grossesse modifient l'aspect cervical et tendent à aggraver l'impression colposcopique et à surestimer la sévérité des lésions constatées : le col est plus gros, œdématisé et plus vascularisé avec une déciduose fréquente [26, 58]. Globalement la colposcopie au cours de la grossesse sera d'autant plus facile qu'elle est réalisée tôt, idéalement au premier trimestre de la grossesse. Son but principal est d'éliminer une lésion micro-invasive ou invasive qui serait la seule indication d'une prise en charge thérapeutique pendant la grossesse, la découverte d'une CIN2-3 faisant différer le traitement au post-partum [51]. On notera enfin que la biopsie n'est pas contre-indiquée au cours de la grossesse. Le risque hémorragique d'une biopsie cervicale chez la femme enceinte est faible, estimé à moins d'un pour cent et ne nécessitera qu'exceptionnellement un geste d'hémostase ou une transfusion [59].

VI.2. Colposcopie de la patiente HIV positive

Les patientes HIV positives sont particulièrement à risque de CIN. Alors qu'on estime la prévalence des CIN à 3 % dans la population générale, celle-ci serait de 20-40 % chez les femmes HIV positives [60]. La prévalence de l'infection à HPV est également plus importante dans cette population, de même que les infections multiples à différents types d'HPV [61, 62]. Sur un suivi de 7 ans, il semble également que le risque de progression d'une CIN1 soit plus important pour les femmes HIV positives que les autres : 53,6 % *versus* 23,3 %, respectivement [63]. De la même manière, le risque de récurrences post-thérapeutiques est plus important : 36,2 % *versus* 11,1 % respectivement [63]. Enfin, le statut exact de la maladie semble influencer ces risques. Comparé aux patientes ayant un nombre de CD4 > 500/mm³, le risque de CIN serait plus important pour un compte de CD4 < 200/mm³ [64]. Enfin, l'utilisation des traitements antirétroviraux à partir des années 1990 a permis de réduire la morbidité et la mortalité associées au VIH. L'effet bénéfique de ces traitements est également observé sur le risque des CIN en permettant d'augmenter leur probabilité de régression spontanée [65, 66].

Pour ces raisons, il est généralement conseillé que les patientes HIV positives bénéficient d'un suivi cervical particulièrement attentif [58]. Schématiquement on peut résumer la prise en charge de ces patientes par la mise en œuvre d'un dépistage plus rapproché mais des indications de la colposcopie qui restent les mêmes que celles de la population féminine générale. Selon les recommandations anglaises, les

patientes HIV positives devraient bénéficier d'un FCU annuel, idéalement après un examen colposcopique initial [24]. Selon ces mêmes recommandations, l'indication d'une colposcopie selon les résultats du FCU ne diffère pas de celle de la population générale. Les recommandations américaines sont comparables mais recommandent la réalisation de deux FCU normaux à 6 mois d'intervalle avant de faire un dépistage par FCU annuel [60]. Les recommandations américaines insistent sur la possibilité de réaliser un test HPV en cas de FCU ASCUS chez une femme HIV positive et de ne pas faire de colposcopie si la patiente est HPV négative.

VI.3. Colposcopie de la patiente en insuffisance rénale transplantée

La population des femmes greffées rénales est elle aussi une population à risque de CIN [58]. En pratique, l'utilisation de traitements immunosuppresseurs anti-rejet du greffon aboutit à une situation relativement comparable à celle de la femme HIV positive. Mais si l'utilisation de traitements antirétroviraux a une grande importance chez les femmes VIH positives pour les patientes greffées, l'optimisation du traitement immunosuppresseur et en particulier l'administration de doses efficaces minimales est d'une importance capitale. Globalement, comme pour les patientes HIV positives, la prise en charge de ces patientes imposera une surveillance rapprochée. Mais la colposcopie conserve pour ces patientes les mêmes indications que celles de la population générale [58].

CONCLUSION

La colposcopie reste le « *gold standard* » pour le diagnostic des CIN. Elle est un outil diagnostique d'autant plus puissant qu'elle est utilisée dans de bonnes indications et en particulier qu'elle est guidée par les résultats du FCU. Elle n'est pas un bon examen de dépistage et ne doit pas être utilisée comme tel. La colposcopie reste une option en cas de FCU ASCUS. Mais le test HPV a fait la preuve de son utilité dans cette situation. Un test HPV négatif chez une patiente ayant un ASCUS permet d'éliminer la présence d'une CIN avec une très forte valeur prédictive négative et de se passer d'un examen colposcopique

alors inutile. L'utilisation du test HPV est d'autant plus évidente que le FCU a été réalisé en phase liquide et qu'il peut être réalisé directement sur le prélèvement de la cytologie. Même si la répétition du FCU à 6 mois est une alternative à la colposcopie d'emblée en cas de LIEBG, on peut retenir que toute anomalie au seuil LIEBG indique la réalisation d'un examen colposcopique en incluant les FCU ASC-H. Une colposcopie est également indiquée en cas de symptomatologie évocatrice, particulièrement en cas de métrorragies post-coïtales ou de col cliniquement suspect. La colposcopie systématique et couplée au FCU reste une option pour le suivi des patientes traitées pour une CIN2-3, mais l'attitude la plus performante dans cette indication est d'associer le FCU au test HPV et de n'indiquer une colposcopie que si au moins l'un de ces tests est anormal. Dans le cas contraire, la colposcopie est inutile. Autre cas particulier, chez la femme enceinte, toute anomalie au FCU indique une colposcopie. Celle-ci sera idéalement réalisée au premier trimestre et par un opérateur expérimenté. Enfin, la population des patientes immunodéprimées est un groupe à risque qui doit bénéficier d'un suivi et d'un dépistage rapproché, mais qui conserve les mêmes indications de colposcopie que celles de la population générale.

Des données d'impact en population (notamment sur les verrues génitales, qui constituent un marqueur précoce de l'efficacité) sont aujourd'hui disponibles pour le vaccin quadrivalent. La vaccination des garçons est désormais recommandée et remboursée en Australie, aux États-Unis et au Canada. Cette vaccination « indifférenciée » pourrait d'une part permettre d'optimiser la protection des jeunes filles, et d'autre part permettre aux garçons de bénéficier des effets du vaccin, avec notamment une protection potentielle contre les cancers des VADS HPV-induits.

Bibliographie

- [1] Carcopino X, Mergui JL, Prendville W, Taranger-Charpin C, Boublil L. Traitement des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus : laser, cryothérapie, conisation, résection à l'anse. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Paris, Elsevier 2011.
- [2] Haute Autorité de santé (HAS). État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France : Haute Autorité de santé (HAS) 2010.
- [3] Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009;45:2640-8.
- [4] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2008;56:159-75.
- [5] Grisot C, Mancini J, Giusiano S, Houvenaeghel G, Agostini A, d'Ercole C *et al.* How to optimize excisional procedures for the treatment of CIN? The role of colposcopy. *Arch Gynecol Obstet* 2011;285:1383-90.
- [6] Mergui JL, Marchetta J, Prendville W, Gondry J, Carcopino X, Boublil L. Colposcopic risk assessment method and management guide. Eurogin, Monaco 2010.
- [7] 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.
- [8] Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, Hu S, Zhang X, Qiao YL. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Lower Gen Tract Dis* 2011;15:180-8.
- [9] Cantor SB, Cardenas-Turanzas M, Cox DD, Atkinson EN, Noguera-Gonzalez GM, Beck JR *et al.* Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol* 2008;111:7-14.
- [10] Martin-Hirsch P, Rash B, Martin A, Standaert B. Management of women with abnormal cervical cytology: treatment patterns and associated costs in England and Wales. *BJOG* 2007;114:408-15.
- [11] Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol* 2007;127:805-15.
- [12] Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendville W *et al.* The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev* 2006;32:516-23.
- [13] Pretorius RG, Bao YP, Belinson JL, Burchette RJ, Smith JS, Qiao YL. Inappropriate gold standard bias in cervical cancer screening studies. *Int J Cancer* 2007;121:2218-24.
- [14] Coupez F. Initiation à la colposcopie. Paris, Masson 1990.
- [15] Coupez F, Carrera JM, Dexeus S. *Traité et atlas de colposcopie*. Paris, Masson 1974.
- [16] Stafil A. New nomenclature for colposcopy. Report of the committee on terminology. *Obstet Gynecol* 1976;48:123-4.
- [17] Stafil A, Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 1991;77:313-4.
- [18] Di Paola GR. History of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. 13th IFCPC World Conference. Auckland, New Zealand 2008.
- [19] Massad LS, Jeronimo J, Katki HA, Schiffman M. The accuracy of colposcopic grading for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Gen Tract Dis* 2009;13:137-44.
- [20] Chase DM, Kalouyan M, DiSaia PJ. Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:472-80.
- [21] Mousavi AS, Fakour F, Gilani MM, Behtash N, Ghaemmaghami F, Karimi Zarchi M. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology. *J Low Gen Tract Dis* 2007;11:147-50.
- [22] Solomon D, Davey D, Kurman R,

- Moriarty A, O'Connor D, Prey M *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287: 2114-9.
- [23] The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989;262: 931-4.
- [24] Colposcopy and programme management. Second edition ed: NHS Cancer Screening Programmes 2010.
- [25] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam S, Cain J *et al.* American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012;137:516-42.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002;9:86-91.
- [29] 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.
- [30] Arbyn M, Dillner J, Van Ranst M, Buntinx F, Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E. Re: have we resolved how to triage equivocal cervical cytology? *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1401-2.
- [31] Group A-LTS. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1383-92.
- [32] ANAES. Recommandations pour la pratique clinique : conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. ANAES 2002.
- [33] 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.
- [34] ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 1393-400.
- [35] Wise J. Age for starting cervical cancer screening in England will not be lowered. *BMJ* 2009;338:b2583.
- [36] 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.
- [37] 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. *Gynecol Oncol* 2005;99:S7-11.
- [38] Herbert A, Bergeron C, Wiener H, Schenck U, Klinkhamer P, Bulten J *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathol* 2007;18:213-9.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Rosenthal AN, Panoskaltis T, Smith T, Soutter WP. The frequency of significant pathology in women attending a general gynaecological service for postcoital bleeding.

BJOG 2001;108:103-6.

[43] Ray P, Kaul V. Prevalence of high-grade squamous intraepithelial neoplasia (HiSIL) in symptomatic women referred to the colposcopy clinic with negative cytology. *Arch Obstet Gynecol* 2008;277:501-4.

[44] Sahu B, Lathief R, Aboel Magd S. Prevalence of pathology in women attending colposcopy for postcoital bleeding with negative cytology. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:471-3.

[45] Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis* 2012;205:1544-53.

[46] Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, Ye W. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer* 2006;119:888-93.

[47] Aubin F, Pretet JL, Jacquard AC, Saunier M, Carcopino X, Jaroud F *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a large French National Study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis* 2008;47:610-5.

[48] Sadan O, Bilevsky E, Shejter E, Levy T, Bachar R, Yarden H *et al.* Occurrence of cervical intraepithelial neoplasia in generally healthy women with exophytic vulvar condyloma acuminata. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13:141-3.

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

[50] Ghaem-Maghani S, De-Silva D, Tipples M, Lam S, Perryman K, Soutter W. Determinants of success in treating cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2011;118:679-84.

[51] CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique : prévention du cancer du col de l'utérus. Mises à jour en Gynécologie Médicale. Paris, Vigot 2007:527-41.

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

[53] Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B *et al.* HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:672-82.

[54] Hellberg D, Axelsson O, Gad A, Nilsson S. Conservative management of the abnormal

smear during pregnancy. A long-term follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:195-9.

[55] Kashimura M, Matsuura Y, Shinohara M, Baba S, Obara K, Fujiwara H *et al.* Comparative study of cytology and punch biopsy in cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. A preliminary report. *Acta Cytol* 1991;35:100-4.

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

[57] Wetta LA, Matthews KS, Kemper ML, Whitworth JM, Fain ET, Huh WK *et al.* The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary? *J Low Gen Tract Dis* 2009;13:182-5.

[58] Freeman-Wang T, Walker P. Colposcopy in special circumstances: pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. *Best Pract Res* 2011;25:653-65.

[59] Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado ML, Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993;81:915-8.

[60] Stier EA, Baranoski AS. Human papillomavirus-related diseases in HIV-infected individuals. *Cur Op Oncol* 2008;20:541-6.

[61] Massad LS, Fazzari MJ, Anastos K, Klein RS, Minkoff H, Jamieson DJ *et al.* Outcomes after treatment of cervical intraepithelial neoplasia among women with HIV. *J Low Gen Tract Dis* 2007;11:90-7.

[62] Massad LS, Ahdieh L, Benning L, Minkoff H, Greenblatt RM, Watts H *et al.* Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. *J Acq Imm Def Synd* 2001;27:432-42.

[63] Nappi L, Carriero C, Bettocchi S, Herrero J, Vimercati A, Putignano G. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: recurrence, persistence, and progression, in treated and untreated women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:226-32.

[64] Firmhaber C, Van Le H, Pettifor A, Schulze D, Michelon P, Sanne IM *et al.* Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa. *Cancer Causes Control* 2010;21:433-43.

[65] Heard I, Schmitz V, Costagliola D, Orth

INDICATIONS ACTUELLES DE LA COLPOSCOPIE

G, Kazatchkine MD. Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* (London, England) 1998;12:1459-64.
[66] Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS, Anastos

K, Watts DH, Melnick S *et al.* The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS* (London, England) 2001;15:2157-64.

