DÉCEMBRE 2016

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE FEMME AYANT UNE CYTOLOGIE CERVICO-UTÉRINE ANORMALE

/Thésaurus

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

La coordination scientifique de l'élaboration de ces recommanda-tions a été réalisée par l'INCa. La Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV), le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM), la Société française de cytologie clinique (SFCC), la Société française de pathologie (SFP), le Centre national de référence des papillomavirus humains (CNR HPV), la Société française de microbiologie (SFM), le Collège de la médecine générale (CMG), le Collège national des sages-femmes (CNSF) et l'Association des coordinateurs de structures de dépistage (ACORDE) ont également pris part à ce travail. Des patientes ont donné leur point de vue sur ces recommandations au cours de la relecture nationale.

Les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient.

Ce document s'inscrit dans la mise en oeuvre du Plan cancer 2014-2019, action 1.3 « Assurer aux femmes chez lesquelles une anomalie a été détectée une prise en charge adaptée ».

L'Institut national du cancer reçoit le soutien financier d'Unicancer pour la conduite de son programme de recommandations.

UNICANCER
Fédération Française
des Centres de Lutte contre le Cancer

UNICANCER

Ce document doit être cité comme suit : © Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Thésaurus, Collection recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978, 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé et 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

TABLE DES MATIÈRES

1 INTRODUCTION 8
2 IDENTIFICATION DES BESOINS 9
3 OBJECTIFS ET CIBLES 11

4 MÉTHODE 11
4.1 Gradation des recommandations 12
4.2 Niveau de preuve 12
4.3 Recherche bibliographique 12
4.4 Constitution du groupe de travail et dispositif de prévention des conflits d'intérêt 13
4.5 Relecture nationale 13

5 CRITÈRES DE QUALITÉ DES TESTS RÉALISÉS 13

6 ARGUMENTAIRE 14
6.1 Conduite diagnostique 15
6.1.1 Cytologie avec cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US) 15
6.1.1.1 Question 1 : Quelles sont les places respectives de la colposcopie, de la cytologie cervico-utérine à 6 mois, du test HPV et du double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 dans la conduite diagnostique des ASC-US ? 15
6.1.1.2 Question 2 : Quelle est la conduite diagnostique des ASC-US en cas de test HPV positif suivi d'une colposcopie normale ? 32
6.1.1.3 Question 3 : Quel est le délai de réalisation de la cytologie de contrôle en cas d'ASC-US et test HPV négatif ? 34
6.1.1.4 Recommandations générales 36
6.1.2 Cytologie avec cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) 39
6.1.2.1 Question 4 : Quelle est la conduite diagnostique en cas de colposcopie satisfaisante et normale réalisée après une cytologie ASC-H ? 39
6.1.2.2 Recommandations générales 47
6.1.3 Cytologie avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL) 49
6.1.3.1 Question 5 : Quelles sont les places respectives de la colposcopie, de la cytologie cervico-utérine, du test HPV et du double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 dans la conduite diagnostique des LSIL ? 49
6.1.3.2 Question 6 : Après une colposcopie satisfaisante et normale ou non satisfaisante (jonction pavimento-cylindrique non vue) réalisée après une cytologie LSIL, la réalisation à 12 mois d'un test HPV a-t-elle un intérêt par rapport à une cytologie de contrôle seule ? 66
6.1.3.3 Recommandations générales 68
6.1.4 Cytologie avec anomalies des cellules glandulaires (AGC) 70
6.1.4.1 Question 7 : La réalisation d'un test HPV est-elle utile pour compléter le bilan exploratoire d'une cytologie avec AGC lorsque ce bilan est normal ? 70
6.1.4.2 Question 8 : La réalisation d'une exploration de l'endomètre en complément du contrôle histologique, de la colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol doit-elle être proposée en cas de cytologie avec AGC chez une femme de plus de 45 ans ? 74
6.1.4.3 Recommandations générales 76
6.1.5 Cytologie avec lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) 77
6.1.5.1 Recommandations générales 77
6.1.6 Cytologie anormale pendant la grossesse 79
6.1.6.1 Question 9 : Quelle est la place d'un test HPV dans la conduite diagnostique en cas de cytologie anormale pendant la grossesse ? 79
6.1.6.2 Question 10 : La réalisation systématique d'une colposcopie et d'une biopsie en cas de découverte d'une cytologie anormale au cours de la grossesse doit-elle être recommandée ? .. 82
6.1.6.3 Recommandations générales 91
6.2 Indications thérapeutiques 93
6.2.1 Vocabulaire utilisé 93
6.2.2 Lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales 94
6.2.2.1 Question 11 : Parmi les femmes porteuses de lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (CIN 1), sur quels critères peut-on décider d'une surveillance simple ? Et le cas échéant, quel délai de surveillance proposer ? 94

6.2.2.2 Question 12 : Une surveillance simple peut-elle être proposée pour certaines femmes présentant des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (CIN 2 ou 3) ? ... 106
6.2.2.3 Questions 13 et 14 : En cas d'indication thérapeutique des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (question 13) ou de haut grade (question 14), quels sont les traitements à privilégier ? ... 114
6.2.2.4 Recommandations générales ... 136
6.2.3 Adénocarcinome in situ (AIS) ... *139*
6.2.3.1 Question 15 : Un traitement conservateur peut-il être proposé en cas d'adénocarcinome *in situ* ? Si oui, quelles sont les modalités de traitement ? ... 139
6.2.3.2 Recommandations générales ... 150

7 REMERCIEMENTS ... 151

8 GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION ... 151
8.1 COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL ... 151
8.2 INSTITUT NATIONAL DU CANCER ... 151

9 RELECTEURS ... 152

10 PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE ... 154

11 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ... 157

12 ANNEXES ... 179

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Performances absolues de la cytologie répétée dans le triage des ASC-US 23
Tableau 2 : Performances absolues du test HC2® dans le triage des ASC-US 23
Tableau 3 : Performances absolues des tests HPV autres que HC2® dans le triage des ASC-US 25
Tableau 4 : Performances absolues du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 dans le triage des ASC-US 27
Tableau 5 : Performances comparées entre cytologie répétée et test HC2® dans le triage des ASC-US 27
Tableau 6 : Performances comparées entre HC2® et autres tests HPV dans le triage des ASC-US 28
Tableau 7 : Performances comparées entre double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 et test HC2® dans le triage des ASC-US 29
Tableau 8 : Suivi colposcopique de cytologie ASC-H 43
Tableau 9 : Performances de la colposcopie en triage des ASC-H 44
Tableau 10 : Performances des tests HPV en triage des ASC-H 44
Tableau 11 : Performances des tests HPV en triage des ASC-H selon l'âge des patientes 45
Tableau 12 : Performances absolues de la cytologie répétée dans le triage des LSIL 57
Tableau 13 : Performances absolues du test HC2® dans le triage des LSIL 58
Tableau 14 : Performances absolues des tests HPV autres que HC2® dans le triage de LSIL 59
Tableau 15 : Performances absolues du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 dans le triage des LSIL 61
Tableau 16 : Performances comparées entre cytologie répétée et test HC2® dans le triage des LSIL 62
Tableau 17 : Performances comparées entre HC2® et autres tests HPV dans le triage des LSIL 62
Tableau 18 : Performances comparées entre double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 et test HC2® dans le triage des LSIL 63
Tableau 19 : Performances des tests HPV en triage des AGC 72
Tableau 20 : Concordance cytologie/colposcopie/histologie pendant la grossesse et en post-partum 86
Tableau 21 : Comparaison de la concordance cytologie/histologie entre femmes enceintes et femmes non enceintes 87
Tableau 22 : Évolution des lésions cytologiques pendant la grossesse 88
Tableau 23 : Évolution des lésions histologiques pendant la grossesse 89
Tableau 24 : Régression, persistance et progression des lésions CIN 1 avec suivi simple (études ordonnées selon la durée moyenne du suivi) 100
Tableau 25 : Progression des lésions CIN 1 selon le résultat d'un HPV à haut risque initial 101
Tableau 26 : Progression des lésions CIN 1 selon l'infection à HPV 16 (ou 16/18) initial 102
Tableau 27 : Progression des lésions CIN 1 selon le résultat d'un immuno-marquage $p16^{INK4a}$ initial 103
Tableau 28 : Progression des lésions CIN 1 quand la cytologie initiale est HSIL+ ou HSIL- 103
Tableau 29 : Régression, persistance et progression des lésions CIN 2, CIN 2/3 ou CIN 3 avec suivi simple (études ordonnées selon la durée moyenne du suivi) 111
Tableau 30 : Régression des lésions CIN 2 ou CIN 2/3 selon le l'infection à HPV 112
Tableau 31 : Qualité des marges d'exérèse après résection, études individuelles 125
Tableau 32 : Risque de lésions après un traitement de lésions CIN par exérèse, et selon la qualité des marges d'exérèse, études individuelles 126
Tableau 33 : Risque de lésions après un traitement de lésions CIN par destruction, études individuelles 128
Tableau 34 : Risque de sténose après un traitement de lésions CIN 128
Tableau 35 : Risque de prématurité (< 37 semaines d'aménorrhée) après un traitement d'exérèse ou de destruction 129
Tableau 36 : Risque de fausse couche après un traitement d'exérèse ou de destruction, d'après la méta-analyse de Kyrgiou *et al.* [KYRGIOU2015A] 130
Tableau 37 : Risque de mortalité périnatale après un traitement d'exérèse ou de destruction, d'après les méta-analyses d'Arbyn *et al.* et de Kyrgiou *et al.* [ARBYN2008] [KYRGIOU2006A] 131
Tableau 38 : Risque de poids de naissance < 2 500 g après un traitement d'exérèse ou de destruction, d'après la méta-analyse de Kyrgiou *et al.* [KYRGIOU2006A] 131
Tableau 39 : Risque d'accouchement par césarienne après un traitement d'exérèse ou de destruction, d'après la méta-analyse de Kyrgiou *et al.* [KYRGIOU2006A] 132
Tableau 40 : Temps de conception supérieur à 12 mois après un traitement d'exérèse ou de destruction, d'après la méta-analyse de Kyrgiou *et al.* [KYRGIOU2015A] 132
Tableau 41 : Qualité des marges d'exérèse après traitement d'AIS, selon le type de traitement 145
Tableau 42 : Risque de lésions post-thérapeutiques après un traitement d'un AIS, d'après Baalbergen *et al.* [BAALBERGEN2014] 146
Tableau 43 : Risque de diagnostic de lésions post-thérapeutiques selon le type de traitement 147

LISTE DES ARBRES DE DÉCISION

Arbre 1 : Cytologie ASC-US initiale (1) : conduite de première intention à tenir avant 30 ans 36
Arbre 2 : Cytologie ASC-US initiale (2) : conduite de première intention à tenir après 30 ans..... 37
Arbre 3 : Cytologie ASC-US initiale (3) : conduite à tenir après test HPV ou double-immunomarquage positif..... 38
Arbre 4 : Cytologie ASC-H initiale (1) : conduite à tenir de première intention 47
Arbre 5 : Cytologie ASC-H initiale (2) : conduite à tenir après colposcopie non satisfaisante..... 48
Arbre 6 : Cytologie LSIL initiale (1) : conduite à tenir en première intention..... 68
Arbre 7 : Cytologie LSIL initiale (2) : conduite à tenir à partir de la colposcopie 69
Arbre 8 : Cytologie AGC initiale 76
Arbre 9 : Cytologie HSIL initiale 78
Arbre 10 : Cytologie ASC-US ou LSIL découverte en cours de grossesse 91
Arbre 11 : Cytologie ASC-H, AGC ou HSIL découverte en cours de grossesse 92
Arbre 12 : Lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade après cytologie initiale ASC-US ou LSIL..... 136
Arbre 13 : Lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade après cytologie initiale ASC-H, AGC ou HSIL 137
Arbre 14 : Lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade 138
Arbre 15 : Adénocarcinome *in situ* histologique confirmé..... 150

ABRÉVIATIONS

ABRÉVIATIONS CORRESPONDANT À LA TERMINOLOGIE BETHESDA 2014 POUR DÉSIGNER LES RÉSULTATS DE CYTOLOGIE ANORMALE

AGC : Atypical glandular cells (Atypies des cellules glandulaires)
AIS : Endocervical adenocarcinoma in situ (Adénocarcinome endocervical *in situ*)
ASC-H : Atypical squamous cells that cannot exclude HSIL (Cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'éliminer une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade)
ASC-US : Atypical squamous cells of undetermined significance (Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée)
HSIL : High-grade squamous intraepithelial lesion (Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade)
LSIL : Low-grade squamous intraepithelial lesion (Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade)
NILM : Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (Négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne)

AUTRES ABRÉVIATIONS

ACORDE : Association des coordinateurs de structures de dépistage
ADN : acide désoxyribonucléique
ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARN : acide ribonucléique
CAT : conduite à tenir
CIN : Cervical intraepithelial neoplasia
CMG : Collège de la médecine générale
CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CNR HPV : Centre national de référence des papillomavirus humains
CNSF : Collège national des sages-femmes
DGS : Direction générale de la santé
FNCGM : Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale
HAS : Haute autorité de santé
HPV : human papillomavirus
HR : hazard ratio
IC : intervalle de confiance
INCa : Institut national du cancer
N : nombre
OMS : Organisation mondiale de la santé
p : p-value
RCP : réunion de concertation pluri-disciplinaire
RR : risque relatif
Se : sensibilité
SFCC : Société française de cytologie clinique
SFCPCV : Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale
SFG : Société française de gynécologie
SFM : Société française de microbiologie
SFOG : Société française d'Oncologie Gynécologique
SFP : Société française de pathologie
Spe : spécificité
Test HC2® : Test Hybrid Capture 2
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive
ZT1 : zone de transformation de type 1 (ligne de jonction totalement vue)
ZT2 : zone de transformation de type 2 (ligne de jonction vue mais endocervicale)
ZT3 : zone de transformation de type 3 (ligne de jonction non vue en totalité dans l'endocol)

1 Introduction

L'incidence et la mortalité des cancers invasifs du col de l'utérus (2 757 nouveaux cas et 1 092 décès projetés en 2015) diminuent depuis plus de 30 ans en France, notamment grâce au dépistage par frottis cervico-utérin (FCU), test de référence, qui permet de dépister des lésions pré-invasives ou des cancers à un stade précoce[1]. La réalisation d'une cytologie cervico-utérine est recommandée chez les femmes de 25 à 65 ans, tous les 3 ans, après deux cytologies normales réalisées à 1 an d'intervalle[2].

Le Plan cancer 2014-2019 comporte parmi ses objectifs celui de lutter contre les inégalités d'accès et de recours au dépistage du cancer du col utérin en s'appuyant sur un programme national de dépistage organisé[3] dont les objectifs sont d'augmenter le taux de couverture du dépistage dans la population cible (femme de 25 à 65 ans) de 50-60 % à 80 %, de permettre un dépistage plus facilement accessible aux populations vulnérables ou les plus éloignées du système de santé et de réduire l'incidence et le nombre de décès par cancer du col de l'utérus de 30 % à 10 ans. Ce programme de dépistage organisé a été testé dans 13 départements et fournit des résultats encourageants en termes de couverture de dépistage et de lutte contre les inégalités sociales de santé[4].

Avec la généralisation du dépistage en France, le taux de cytologies anormales (définies comme les cytologies non NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy) d'après la terminologie de Bethesda) attendu est de 3,9 %, soit 235 000 femmes chaque année ; des lésions précancéreuses ou cancéreuses concerneront plus de 31 000 femmes. Cependant, au regard de la raréfaction des gynécologues, médecins généralistes et sages-femmes seront de plus en plus souvent impliqués dans le parcours de soins de ces femmes[5]. Il est donc essentiel que ce programme s'accompagne d'une diffusion de recommandations actualisées sur la conduite à tenir devant une cytologie anormale pour garantir des attitudes thérapeutiques adaptées.

En 2002, des recommandations sur la conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie anormale ont été élaborées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES)[6]. Depuis, l'évolution des pratiques a été marquée notamment par la mise en place de la vaccination anti-HPV (Human Papillomavirus) ; le Plan cancer 2014-2019 porte sur l'amélioration du taux de couverture de cette vaccination. De nouveaux systèmes de détection des HPV ont été développés et sont dorénavant disponibles (tests de détection, de génotypage et tests d'hybridation en milieu liquide), et le double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 a été testé dans quelques études. Ces tests pourraient permettre de trier, parmi les femmes avec une cytologie anormale, celles présentant un risque d'évolution vers une lésion cancéreuse et qui nécessitent des examens plus poussés de celles ne nécessitant qu'un suivi. Enfin, les données publiées depuis 2002 permettent également d'avoir un meilleur recul sur les différentes stratégies de surveillance, une meilleure connaissance de l'efficacité des différentes approches diagnostiques ou thérapeutiques

[1] Les cancers en France – Edition 2015, rapport disponible à l'adresse suivante : http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015

[2] http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-depistage-par-frottis-cervico-uterin

[3] Plan cancer 2014-2019 (février 2014), Objectif 1 – favoriser des diagnostics plus précoces ; faire reculer les inégalités face au cancer du col utérin et réduire son incidence ; disponible à l'adresse suivante : http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Les-17-objectifs-du-Plan2/Objectif-1-Favoriser-des-diagnostics-plus-precoces

[4] Résultats parus dans le BEH en 2014 faisant un premier état des lieux du dépistage organisé dans 13 départements tests : http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/pdf/2014_13-14-15.pdf

[5] État des lieux et recommandations de la HAS pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France (juillet 2010), rapport disponible à l'adresse suivante : http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-depistage-par-frottis-cervico-uterin

[6] Conduite à tenir devant une femme ayant un frottis cervico-utérin anormal (recommandations ANAES 2002) : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf

disponibles et une meilleure évaluation de la morbidité, notamment obstétricale, des différents traitements.

Les questions posées devant la découverte d'anomalies à la cytologie sont celles de la stratégie diagnostique et thérapeutique afin d'éviter l'évolution vers une lésion cancéreuse. L'Institut national du cancer (INCa) met à disposition des professionnels des recommandations actualisées sur la conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie anormale en précisant les indications d'utilisation des différentes options thérapeutiques, pour éviter les conisations en excès et minimiser le surtraitement (Action 1.3. du Plan cancer 2014-2019)[7].

2 Identification des besoins

L'INCa a organisé le 7 janvier 2014 une réunion de consultation de sociétés savantes impliquées sur cette thématique. Cette consultation avait pour objectif de définir, à partir des recommandations de l'ANAES de 2002 sur la « conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal »[8], le périmètre des présentes recommandations et d'identifier les questions cliniques à traiter au regard notamment de l'évolution des pratiques et des connaissances et des risques identifiés de perte de chance pour les femmes (tels que ceux de surinvestigation ou de surtraitement).

Les sociétés savantes consultées ont été[9] :

- la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV) représentée par Xavier Carcopino (Marseille) et Jean-Luc Mergui (Paris) ;
- le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) représenté par Olivier Graesslin (Reims) ;
- la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM) représentée par Suzanne Dat (Toulouse) ;
- la Société française de cytologie clinique (SFCC) représentée par Christine Bergeron (Cergy-Pontoise) ;
- le Centre national de référence des papillomavirus humains (CNR HPV) représenté par Michel Favre (Paris) ;
- la Société française de microbiologie (SFM) représentée par Jacques Izopet (Toulouse) ;
- le Collège de la médecine générale (CMG) représenté par Jean Godard (Paris) ;
- le Collège national des sages-femmes (CNSF) représenté par Adrien Gantois (Saint-Denis).

Un travail préparatoire a été mené afin d'identifier les situations cliniques pour lesquelles les pratiques semblent hétérogènes sur le territoire national et/ou les connaissances ont évolué depuis 2002. Il a été mené selon trois axes :

- Le premier consistait en une enquête électronique visant à recueillir les besoins des professionnels de terrain en termes de recommandations actualisées. Cette enquête a été adressée aux professionnels ayant participé à l'élaboration des recommandations de l'ANAES en 2002 (groupe de travail et groupe de lecture). Une sollicitation des 25 réseaux régionaux de cancérologie, des sociétés savantes contactées lors de la réunion de consultation et des structures de gestion du dépistage a également été réalisée afin de compléter le panel de professionnels. Au final, 313 professionnels représentatifs des spécialités médicales impliquées dans le parcours de soins des femmes confrontées à cette

[7] http://www.e-cancer.fr/content/download/64344/577264/file/Plan-cancer-2014-2019-obj1.pdf

[8] Conduite à tenir devant une femme ayant un frottis cervico-utérin anormal (recommandations ANAES 2002) : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf

[9] Les experts ont été désignés par leur société savante. Leurs potentiels liens d'intérêt n'ont pas été évalués.

situation (gynécologues, anatomocytopathologistes, virologues, sages-femmes, médecins généralistes), du mode d'exercice (public/privé/privé à but non lucratif) et de diverses origines géographiques ont constitué le panel de répondeurs. Les principaux besoins récurrents formulés dans ce recueil concernaient l'actualisation de la conduite à tenir en cas de cytologie avec des cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US) ou de cytologie avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ou de haut grade (LSIL et HSIL), de rediscuter la place du test HPV (conduite diagnostique, notamment) en fonction du type de lésion, d'évaluer l'intérêt du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 (ASC-US et LSIL), et de rediscuter le cas particulier de la conduite à tenir en cas d'anomalie découverte à la cytologie réalisée en début de grossesse.

- Le deuxième axe consistait en un recueil du besoin des femmes confrontées à cette situation de résultat cytologique anormal via la consultation des emails et appels téléphoniques sur le sujet sur la plateforme Cancer Info, de groupes Facebook ouverts à la consultation pour tous (« Cancer du col de l'utérus, parlons-en ») et d'articles, blogs et témoignages disponibles sur des sites internet traitant de cette thématique (www.aufeminin.com, www.1000femmes1000vies.org, www.doctissimo.fr, www.associationlucinabella.blogspot.fr). Les principaux enseignements de ce recueil ont été le manque d'information exprimé par certaines femmes, quelle que soit l'étape du parcours de soins, une incompréhension des résultats des examens, du bénéfice et des risques des différents traitements ou face à l'absence de traitement immédiat à la suite d'une cytologie anormale dans certaines situations induisant stress, anxiété et souvent beaucoup de questionnements.
- Le troisième axe consistait en une recherche d'études permettant d'évaluer les pratiques ou mettant en exergue d'éventuelles hétérogénéités au niveau national, régional ou départemental entre les pratiques et les recommandations établies en 1998[10] puis actualisées en 2002[11] sur la base de données Medline® depuis 2002.

Les résultats de ce travail ont été partagés et discutés avec les représentants des sociétés savantes afin d'identifier les questions à traiter.

[10] Conduite à tenir devant une femme ayant un frottis cervico-utérin anormal (recommandations ANAES 1998)

[11] Conduite à tenir devant une femme ayant un frottis cervico-utérin anormal (recommandations ANAES 2002) : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf

3 Objectifs et cibles

À travers ce travail, l'INCa, par ses missions d'information des professionnels, a souhaité réaliser une actualisation des connaissances sur les modalités de suivi et de traitement des femmes ayant une cytologie anormale et élaborer des recommandations nationales de bonne pratique. Ce travail s'inscrit dans l'action 1.3. du Plan cancer 2014-2019 (« Assurer aux femmes chez lesquelles une anomalie a été détectée une prise en charge adaptée. »).

Ce travail devrait permettre d'harmoniser les pratiques, perçues comme hétérogènes pour certaines et pouvant entraîner un risque de perte de chance pour les patientes.

Ces recommandations nationales sont destinées aux professionnels impliqués dans le parcours de soins des femmes confrontées à cette situation (notamment aux gynécologues, médecins généralistes, colposcopistes, anatomocytopathologistes, virologues, microbiologistes et sages-femmes).

Il est rappelé que les recommandations ne permettent pas d'envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de sa patiente.

Les patientes concernées par ces recommandations sont celles éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus, immunocompétentes et âgées de 25 à 65 ans[12]. Dans l'état actuel des connaissances, la conduite à tenir sera la même pour les femmes vaccinées ou non.

En revanche, les femmes immunodéprimées ne sont pas concernées par ces recommandations. La mise à jour du rapport Morlat 2016 sur la « prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH » (document en cours d'élaboration à la DGS) comprendra une partie sur la cytologie anormale chez les femmes infectées par le VIH.

La participation à des essais cliniques doit être encouragée, en particulier en l'absence d'attitude clinique de référence[13]. La mise en œuvre d'études permettant de répondre aux questions pour lesquelles la littérature est encore parcellaire doit également être encouragée.

4 Méthode

La méthode d'élaboration des recommandations a reposé :

- sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre le 1er janvier 2002 et le 6 janvier 2016. Au final, la stratégie de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir 183 articles pour lesquels une analyse critique et une extraction des données ont été réalisées. Des publications antérieures à 2002 restent cependant pertinentes pour argumenter certaines des recommandations établies dans ce document.

La recherche bibliographique, l'analyse méthodologique et la synthèse des données scientifiques ont été réalisées par l'INCa, avec l'appui du groupe de travail. Les recommandations ont été formulées par le groupe de travail pluridisciplinaire sous la coordination de l'INCa.

[12] Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France – fiche de synthèse, HAS, 2010 : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/fiche_de_synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf

[13] Le Registre des Essais Cliniques en Cancérologie de l'INCa est consultable à l'adresse suivante : http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques

4.1 Gradation des recommandations

Deux niveaux de gradation pour la formulation des recommandations sont proposés :

- par défaut, la recommandation formulée est l'attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts ;
- si une attitude clinique a été jugée acceptable sur la base des données de la littérature et de l'avis d'experts mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée/proposée (« option » dans les recommandations qui suivent).

4.2 Niveau de preuve

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles, ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats. Il est spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante :

- **Niveau A** : il existe une (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.
- **Niveau B** : il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2)) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation.
- **Niveau C** : les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
- **Niveau D** : il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

4.3 Recherche bibliographique

Une recherche bibliographique a été menée via l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID) réalisée à l'aide d'équations de recherche sur la période comprise entre le 1er janvier 2002 et le 6 janvier 2016. Les types d'études recherchés ont été les suivants : méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques, essais randomisés, essais contrôlés (prospectifs ou rétrospectifs), études prospectives ou rétrospectives non comparatives. En cas d'identification de publications itératives d'une série croissante de patientes dans des revues différentes ou d'inclusion d'une série croissante d'études dans des méta-analyses sur données publiées (avec pour conséquence une redondance des données évaluées sur les mêmes patientes), seule la dernière publication portant sur le plus grand nombre de patientes a été retenue. La stratégie de recherche a été limitée aux publications en français et en anglais. Les éditoriaux, lettres, cas rapportés, études *in vitro*, études publiées sous forme de résumés (abstracts) exclusivement et études menées chez l'animal ont été éliminés de la stratégie de recherche. La bibliographie a également été complétée par des références fournies par les experts du groupe de travail.

4.4 Constitution du groupe de travail et dispositif de prévention des conflits d'intérêt

Ces recommandations nationales ont été produites en collaboration avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des spécialités et modes d'exercice concernés par le suivi et le traitement des patientes ayant une cytologie anormale.

Les experts de ce groupe de travail ont été nommés par l'INCa à partir des propositions des sociétés savantes sollicitées (SFCPCV, CNGOF, FNCGM, SFCC, SFP, CNR HPV, SFM, CMG, CNSF, ACORDE) ou après appel à experts publié sur le site internet de l'INCa, et après analyse de leur déclaration d'intérêts selon la grille de dépistage des conflits d'intérêt prévue par le dispositif de prévention des conflits d'intérêt de l'INCa[14]. La composition du groupe de travail et les déclarations publiques d'intérêts de tous ses membres sont disponibles sur le site internet de l'INCa[15]. La liste des experts du groupe de travail est présentée dans le chapitre 8.1.

4.5 Relecture nationale

La sollicitation des sociétés savantes contactées au moment du cadrage du projet, de la Société Française de Gynécologie (SFG), de la Société française d'Oncologie Gynécologique (SFOG) et de l'ensemble des réseaux régionaux de cancérologie a permis de constituer un large panel de professionnels indépendants du groupe de travail, représentatifs des spécialités médicales impliquées dans le parcours de soins des patientes ayant une cytologie anormale et des modes d'exercice sur l'ensemble du territoire national.

Le thésaurus leur a été adressé pour relecture du 29 février au 3 avril 2016. Une grille de relecture a été utilisée, permettant à chaque relecteur une appréciation générale du document, de chaque question traitée et de chaque recommandation générale accompagnée de son (ses) arbre(s) de décision, au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). Les membres du groupe de travail ont revu les commentaires colligés afin de finaliser le document lors d'une dernière réunion. Les relecteurs sont présentés dans le chapitre 9.

5 Critères de qualité des tests réalisés

En amont du travail d'analyse de la littérature sur la mise à jour de ces recommandations, le groupe de travail a considéré important de rappeler quelques principes permettant de garantir une bonne qualité des examens recommandés. Ces principes se basent sur les avis des sociétés savantes françaises compétentes sur chaque sujet.

Ces éléments sont présentés dans un document spécifique (« Critères de qualité des tests réalisés »), consultable et téléchargeable sur le site de l'Institut national du cancer

http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-gynecologiques

[14] http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Prevention-et-gestion-des-conflits-d-interet

[15] http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Declarations-publiques-d-interets-DPI/Declarations-publiques-d-interets-DPI/%28show%29/Media/Docman/e-cancer-Espace-INCa/Declarations-publiques-d-interets-DPI/Groupes-de-travail-recommandations/Conduite-a-tenir-devant-une-femme-ayant-un-frottis-cervico-uterin-anormal/%28current%29/96686

6 Argumentaire

L'analyse de la littérature a porté sur les questions ciblées suivantes :

CONDUITE DIAGNOSTIQUE
Cytologie ASC-US
Question 1 : Quelles sont les places respectives de la colposcopie, de la cytologie cervico-utérine à 6 mois, du test HPV et du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 dans la conduite diagnostique des ASC-US ?
Question 2 : Quelle est la conduite diagnostique des ASC-US en cas de test HPV positif suivi d'une colposcopie normale ?
Question 3 : Quel est le délai de réalisation de la cytologie de contrôle en cas d'ASC-US et test HPV négatif ?
Cytologie ASC-H
Question 4 : Quelle est la conduite diagnostique en cas de colposcopie satisfaisante et normale réalisée après une cytologie ASC-H ?
Cytologie LSIL
Question 5 : Quelles sont les places respectives de la colposcopie, de la cytologie cervico-utérine, du test HPV et du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 dans la conduite diagnostique des LSIL ?
Question 6 : Après une colposcopie satisfaisante et normale ou non satisfaisante (jonction pavimento-cylindrique non vue) réalisée après une cytologie LSIL, la réalisation à 12 mois d'un test HPV a-t-elle un intérêt par rapport à une cytologie de contrôle seule ?
Cytologie AGC
Question 7 : La réalisation d'un test HPV est-elle utile pour compléter le bilan exploratoire d'une cytologie avec AGC lorsque ce bilan est normal ?
Question 8 : La réalisation d'une exploration de l'endomètre en complément du contrôle histologique, de la colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol doit-elle être proposée en cas de cytologie avec AGC chez une femme de plus de 45 ans ?
Cytologie anormale découverte en cours de grossesse
Question 9 : Quelle est la place d'un test HPV dans la conduite diagnostique en cas de cytologie anormale pendant la grossesse ?
Question 10 : La réalisation systématique d'une colposcopie et d'une biopsie en cas de découverte d'une cytologie anormale au cours de la grossesse doit-elle être recommandée ?

INDICATIONS THERAPEUTIQUES
Lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade
Question 11 : Parmi les femmes porteuses de lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (CIN 1), sur quels critères peut-on décider d'une surveillance simple ? Et le cas échéant, quel délai de surveillance proposer ?
Question 13 : En cas d'indication thérapeutique des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade, quels sont les traitements à privilégier ?
Lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade
Question 12 : Une surveillance simple peut-elle être proposée pour certaines femmes présentant des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (CIN 2 ou 3) ?
Question 14 : En cas d'indication d'un traitement local d'une lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade, quels sont les traitements à privilégier ?
AIS
Question 15 : Un traitement conservateur peut-il être proposé en cas d'adénocarcinome *in situ* ? Si oui, quelles sont les modalités de traitement ?

6.1 Conduite diagnostique

6.1.1 Cytologie avec cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US)

6.1.1.1 Question 1 : Quelles sont les places respectives de la colposcopie, de la cytologie cervico-utérine à 6 mois, du test HPV et du double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 dans la conduite diagnostique des ASC-US ?

6.1.1.1.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 200) ayant une cytologie avec cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US).

Interventions prises en compte : colposcopie, cytologie cervico-utérine, tests HPV (HPV à haut risque sans spécification du génotype), double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67.

Critères de jugement : performances intrinsèques et extrinsèques.

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier 53 références.

À la lecture des textes intégraux, 33 articles ont été exclus pour les raisons suivantes :

- les résultats présentés ne distinguaient pas les cytologies ASC-US des cytologies LSIL (sur lesquelles les questions 5 et 6 portent plus précisément) ;
- les résultats présentés portaient uniquement sur des tests qui n'ont pas été jugés intéressants pour cette question (p16 seule, tests HPV PreTect™ HPV Proofer, Cervista® 16/18 ou autres tests sur HPV 16 et/ou 18 seuls, seuils utilisés pour HC2® différents des autres publications rendant la comparaison impossible) ;
- les résultats présentés ne correspondaient pas aux critères de jugement retenus ;
- les résultats étaient inclus en totalité dans des méta-analyses plus récentes ;
- les résultats portaient sur un effectif de moins de 200 patientes ayant une cytologie ASC-US initiale.

Il est à noter que trois études avaient été proposées par les experts du groupe de travail pour les données de performance de la colposcopie [CANTOR2008] [DAVIES2015] [MITCHELL1998]. Cependant, ces études présentent des données sur tout type de cytologie initiale anormale et ne permettent donc pas de répondre à la question posée. Ces études n'ont par conséquent pas été incluses dans cette synthèse.

Le détail des exclusions est fourni dans le tableau ci-dessous :

Raison de l'exclusion	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Pas de distinction entre ASC-US et LSIL dans la présentation des résultats	15	[BUDAL2014] [CANTOR2008] [DAVIES2015] [DILLNER2011] [JAKOBSSON2012] [KILLEEN2014] [KOCKEN2012] [LI2015] [MITCHELL1998] [RIJKAART2010] [SIEBERS2014] [SPINILLO2014] [SZAREWSKI2012] [TROPE2012] [UIJTERWAAL2014]
Résultats uniquement sur des tests non retenus	5	[CASTLE2015] [EINSTEIN2011] [GUSTINUCCI2012] [HOOKIM2014] [ROELENS2012]
Aucun résultat sur critère pertinent et revue narrative de la littérature sans apport de résultats nouveaux	6	[CASTLE2005A] [KECEIOGLIU2013] [KISSER2015] [SHERMAN2002] [SORBYE2010] [ZHAO2010]
Résultats déjà présentés dans une méta-analyse plus récente	3	[DALLAPALMA2005] [DENTON2010] [KOLIOPOULOS2012]
Effectif < 200 patientes	4	[OVESTAD2011] [REBOLJ2014] [WENTZNESEN2012] [WONG2011]

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 20 références dont quatre méta-analyses pour lesquelles une analyse critique a été réalisée :

Critère	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
PERFORMANCES D'UN TEST		
Cytologie répétée	3	[ARBYN2013] [DELMISTRO2010] [SORBYE2013]
Test HC2®	16	[ARBYN2012] [ARBYN2013] [ARBYN2013A] [BERGERON2015A] [DELMISTRO2010] [GRAVITT2008] [GUO2014] [IBANEZ2012] [LAPIERRE2012] [MESHER2013] [SCHMIDT2011] [STOLER2011] [STOLER2013] [VERDOODT2013] [WENTZENSEN2009] [YOON2009]
Autres tests HPV	11	[ARBYN2012] [ARBYN2013A] [EINSTEIN2010] [GRAVITT2008] [GUO2014] [LAPIERRE2012] [MESHER2013] [STOLER2011] [STOLER2013] [WALDSTROM2012] [WENTZENSEN2009]
Double immuno-marquage	2	[BERGERON2015A] [SCHMIDT2011]
Colposcopie	2	[ASCUSLSILSTRIAGE2003A] [DELMISTRO2010]
PERFORMANCES SELON L'AGE DES PATIENTES		
Cytologie répétée	1	[DELMISTRO2010]
Test HC2®	4	[BERGERON2015A] [DELMISTRO2010] [LAPIERRE2012] [SCHMIDT2011]
Autres tests HPV	2	[EINSTEIN2010] [LAPIERRE2012]
Double immuno-marquage	2	[BERGERON2015A] [SCHMIDT2011]
Colposcopie	1	[DELMISTRO2010]
COMPARAISON DES PERFORMANCES DE 2 TESTS AVEC TEST STATISTIQUE		
Cytologie répétée vs HC2®	2	[ARBYN2012] [ARBYN2013]
HC2® vs autre test HPV	5	[ARBYN2012] [ARBYN2013A] [GRAVITT2008] [STOLER2013] [WENTZENSEN2009]
Autre test HPV vs autre test HPV	0	
Double immuno-marquage vs HC2®	2	[BERGERON2015A] [SCHMIDT2011]
Les références en italique correspondent à des méta-analyses		

6.1.1.1.2 Synthèse des données de la littérature

Les résultats synthétisés ci-après reposent sur les performances des différents tests évalués en triage des lésions ASC-US. Pour chaque test, il est possible de calculer les performances intrinsèques (sensibilité et spécificité) et les performances extrinsèques (valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN)). Un rappel sur la signification et le mode de calcul de ces performances est présenté dans les annexes. De même un rappel sur l'interprétation des performances comparées est présenté dans les annexes. Il convient néanmoins de repréciser ici que les performances extrinsèques (VPP et VPN) doivent être interprétées avec prudence car elles dépendent de la prévalence de la pathologie étudiée dans la population d'étude. Toutes les performances n'ont pas été évaluées dans chaque article. Lorsque les données le permettaient, les performances non présentées ont été recalculées à partir des chiffres fournis dans l'article et ceci est précisé dans le tableau 1 des annexes le cas échéant. C'est également le cas des intervalles de confiance associés.

Dans plusieurs articles, des résultats pour plusieurs critères d'évaluation (CIN 2+, CIN 3 ou CIN 3+) ont été présentés. Dans ce cas, et pour plus de clarté dans la présentation des résultats, il a été décidé de ne considérer et de ne présenter dans cette synthèse que les résultats de performances pour la détection des lésions CIN 2+, critère reconnu comme le plus pertinent par le groupe de travail. De même, les performances de la cytologie répétée ont parfois été calculées pour plusieurs seuils de détection (ASC-US+, LSIL+ ou HSIL+). Seuls sont présentés les résultats pour un seuil de détection ASC-US+, considéré comme le plus pertinent par le groupe de travail.

Les résultats ci-dessous s'appuient principalement sur trois méta-analyses récentes [ARBYN2012] [ARBYN2013] [ARBYN2013A]. Ces méta-analyses, de bonne qualité méthodologique, synthétisent les résultats d'une quarantaine d'études sur les performances de la cytologie répétée et des différents tests HPV. Une quatrième méta-analyse [VERDOODT2013] ne porte que sur les performances du test HC2® mais à partir d'études en partie différentes de celles des méta-analyses d'Arbyn *et al.*, c'est pourquoi elle a été conservée. A ces méta-analyses s'ajoutent plusieurs études individuelles récentes satisfaisant aux critères de sélection.

Enfin, les comparaisons de performances pour le même test selon différentes tranches d'âge n'ont pas été testées statistiquement, ce qui limite l'interprétation des potentielles différences. C'est également parfois le cas pour les comparaisons de performances entre plusieurs tests, nous nous sommes alors concentrés sur les comparaisons disponibles avec test statistique.

Les résultats détaillés des études décrites dans cette partie sont présentés dans le tableau 1 des annexes.

PERFORMANCES ABSOLUES DES DIFFÉRENTES MÉTHODES DE TRIAGE[16] DES ASC-US

Dans un premier temps, il a été décidé de présenter les performances absolues des différentes méthodes disponibles en triage des ASC-US. Ces données ont été complétées, quand l'information était disponible, du taux de femmes adressées en colposcopie (généralement approximé par le taux de positivité du test) et le détail des performances selon l'âge des patientes.

Performances de la cytologie répétée (seuil ASC-US+) dans le triage des ASC-US

Trois études ont présenté des données de performances de la cytologie répétée dans le triage des ASC-US [ARBYN2013] [DELMISTRO2010] [SORBYE2013]. Les résultats sont synthétisés dans le tableau 1.

- Taux de femmes adressées en colposcopie

Parmi les trois études disponibles, seule l'étude de Sorbye *et al.* fournit une donnée sur ce critère : 8,2 % des femmes seraient adressées en colposcopie après cytologie répétée. Cependant, il n'est

[16] Le but d'un triage est d'identifer les femmes à réel risque de présenter une lésion cancéreuse et qui nécessitent des examens complémentaires et un traitement immédiat, des femmes à faible risque qui ne nécessitent qu'un suivi.

pas précisé à quel seuil de cytologie répétée celle-ci était considérée comme positive, ce résultat doit donc être interprété avec prudence [SORBYE2013] (tableau 1).

- Performances tous âges confondus

Trois études ont présenté des données de performances de la cytologie répétée dans le triage des ASC-US. Cependant, seule la VPP est présentée dans celle de Sorbye *et al.* [SORBYE2013]. Par ailleurs, ce résultat ne repose que sur 35 femmes ayant disposé d'une cytologie. Par conséquent, les résultats de cette étude ne seront pas présentés dans ce paragraphe (tableau 1).

Les résultats poolés sur dix études (environ 5 200 femmes) d'Arbyn *et al.* rapportent une sensibilité de la cytologie répétée de 71,5 % [IC95 % = 62,9-78,8], et une spécificité de 68,4 % [IC95 % = 59,9-75,8] [ARBYN2013]. Les résultats de l'étude individuelle de Del Mistro *et al.* sont concordants avec ceux de cette méta-analyse et rapportent de plus une VPP de 9,5 % [IC95 % = 7,3-11,6] [DELMISTRO2010].

- Influence de l'âge

Seule l'étude de Del Mistro *et al.* présente des données selon ce critère, avec un seuil d'âge choisi à 35 ans [DELMISTRO2010] (tableau 1). D'après cette étude, la sensibilité et la spécificité de la cytologie répétée augmentent avec l'âge. En revanche, la VPP diminue avec l'âge. Cependant aucun test statistique n'a été effectué pour comparer ces différences potentielles selon l'âge.

Performances du test HC2® en triage des ASC-US

Le test HC2® fait partie des tests HPV[17]. Cependant, la majorité des études a porté sur ce test spécifiquement et les performances des autres tests sont généralement comparées à celles du test HC2®. C'est pourquoi il a été décidé de considérer ce test à part. Les résultats des performances absolues du test HC2® sont synthétisés dans le tableau 2. Ils se basent sur quatre méta-analyses [ARBYN2012] [ARBYN2013] [ARBYN2013A] et [VERDOODT2013], ainsi que douze études individuelles [BERGERON2015A] [DELMISTRO2010] [GRAVITT2008] [GUO2014] [IBANEZ2012] [LAPIERRE2012] [MESHER2013] [SCHMIDT2011] [STOLER2011] [STOLER2013] [WENTZENSEN2009] [YOON2009].

- Taux de femmes adressées en colposcopie

D'après les études ayant présenté des résultats sur ce critère, le taux de positivité du test HC2® se situe entre 31,5 % et 95,2 %. Cependant, il est à noter que la majorité des taux sont compris entre 34 % et 55 %. Le taux de positivité rapporté dans la méta-analyse d'Arbyn *et al.* portant sur 39 études est d'ailleurs de 48,2 % [ARBYN 2012] [ARBYN2013] (tableau 2).

- Performances tous âges confondus

La sensibilité du test HC2® en triage des ASC-US est assez homogène selon les différentes méta-analyses et comprise entre 90,4 % [IC95 % = 88,1-92,3] (méta-analyse Cochrane regroupant 39 études) et 95,2 % [IC95 % = 92,9-97,6]. La spécificité de ce test est quant à elle comprise entre 37,3 % [IC95 % = 31,5-43,2] et 58,3 % [IC95 % = 53,6-62,9] (méta-analyse Cochrane regroupant 39 études) (tableau 2).

La sensibilité et la spécificité mises en évidence dans les autres études individuelles sont cohérentes avec celles calculées dans la méta-analyse d'Arbyn *et al.* (considérée comme celle de référence ici) [ARBYN2012] [ARBYN2013]. La VPP présente une valeur faible dans les études individuelles disponibles, comprise entre 9,4 % [IC95 % = 8,1-10,4] et 27,9 % [IC95 % = 22,3-33,4]. Quant à la VPN, elle est élevée dans toutes les études individuelles, de plus de 95 % (tableau 2).

- Influence de l'âge

Quatre études présentent des données selon l'âge avec un seuil à 30 ou 35 ans [BERGERON2015A] [DELMISTRO2010] [LAPIERRE2012] [SCHMIDT2011]. Bien que les performances absolues soient

[17] Tests permettant la détection des acides nucléiques des génotypes de papillomavirus humains (HPV) à haut risque

différentes selon les études (notamment pour la spécificité), les résultats sont cohérents entre études et mettent en évidence une augmentation de la spécificité avec l'âge et une stabilité de la VPP et de la VPN. Concernant la sensibilité, les résultats sont plus contrastés, une étude mettant en évidence une augmentation de ce critère avec l'âge [DELMISTRO2010], deux autres une stabilité [BERGERON2015A] [LAPIERRE2012] et une dernière, une diminution de la sensibilité avec l'âge [SCHMIDT2011] (tableau 2). Cependant, ces différences potentielles n'ont pas été testées statistiquement.

Par ailleurs, dans la méta-analyse d'Arbyn *et al.* [ARBYN2013], aucune analyse n'a été réalisée selon l'âge, compte tenu du trop faible nombre d'études qui, de plus, n'utilisaient pas les mêmes seuils d'âge (Ronco, 2007 et Sherman, 2002). Les résultats décrits dans le texte de la méta-analyse pour ces deux études sont cependant cohérents avec ceux présentés dans le tableau 2, à savoir une augmentation de la spécificité avec l'âge mais une divergence de résultats pour la sensibilité selon les études.

Performances des tests HPV différents du test HC2® en triage des ASC-US

Plusieurs tests HPV différents du test HC2® ont également été évalués : Real Time HR HPV, Amplicor® HPV, BD Oncoclarity™ HPV, Cervista® HPV HR, Cobas® 4800, Linear Array®, PapilloCheck® et Aptima® HPV (test ARN alors que les autres sont des tests à ADN). Un tableau résumant les caractéristiques des tests HPV considérés dans cette synthèse de la littérature est présenté dans le document « Critères de qualité des tests réalisés », téléchargeable sur le site de l'INCa. Les résultats des performances s'appuient en premier lieu sur les méta-analyses déjà citées [ARBYN2012] [ARBYN2013A], ainsi que sur quelques études individuelles complémentaires [EINSTEIN2010] [GRAVITT2008] [GUO2014] [LAPIERRE2012] [MESHER2013] [STOLER2011] [STOLER2013] [WALDSTROM2012] [WENTZENSEN2009]. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

- Taux de femmes adressées en colposcopie

Ce taux est variable selon les études mais relativement similaire pour tous les tests considérés, compris entre 31,7 % et 69,2 % (tableau 3).

- Performances tous âges confondus

La sensibilité est cohérente pour la quasi-totalité des tests HPV considérés et estimée à plus de 90 % (comprise entre 89,9 % et 95,7 %). On peut cependant distinguer le test Cobas® 4800 qui semble afficher une sensibilité un peu plus faible, de l'ordre de 87 à 89 % selon les études. De même, si le test Aptima® HPV présente une sensibilité de 95,7 % d'après la méta-analyse d'Arbyn *et al.*, la majorité des quatre études individuelles complémentaires mettent en évidence une sensibilité pour ce test de l'ordre de 87 % (tableau 3).

Concernant la spécificité, elle est de l'ordre de 30 à 40 % pour les tests Real Time HR HPV, Amplicor® HPV, BD Oncoclarity™ HPV, Cervista® HPV HR et Linear Array®. Le test PapilloCheck® présente une spécificité de 60,2 %, cependant ce résultat ne repose que sur une seule étude. Enfin, les tests Cobas® 4800 et Aptima® HPV présentent une spécificité de l'ordre de 70 % pour le premier et de 56 % pour le second.

Les VPP et VPN n'ont été estimées que dans les études individuelles, les résultats disponibles ne concernent donc pour chaque test que très peu d'études et doivent être interprétés avec précaution. La VPP est variable selon les études et selon les tests. Elle est de l'ordre de 15 à 20 % pour la majorité des tests (Real Time HR HPV, Amplicor® HPV, BD Oncoclarity™ HPV, Cobas® 4800, Linear Array® et Aptima® HPV), mais de l'ordre de 8 % pour le test Cervista® HPV HR.

Enfin, tous les tests présentent une VPN cohérente, de plus de 97 %.

- Influence de l'âge

Seules deux études ont présenté des résultats selon l'âge des patientes, Einstein *et al.* pour le test Cervista® HPV HR [EINSTEIN2010] et Lapierre *et al.* pour le test Cobas® 4800 [LAPIERRE2012] (tableau 3).

D'après Einstein *et al.*, la spécificité du test Cervista® HPV HR augmente avec l'âge. La sensibilité de ce test semble diminuer avec l'âge même si aucune tendance claire ne se dégage. Enfin, les valeurs des VPP et VPN restent stables quel que soit l'âge. Cependant, il est à noter qu'aucun test statistique de ces potentielles différences n'a été réalisé [EINSTEIN2010].

Concernant le test Cobas® 4800, il est difficile de dégager des tendances à partir des données publiées par Lapierre *et al.*, qui ne permettent que de comparer les performances dans la population totale (396 femmes) par rapport à celles chez les femmes de plus de 30 ans uniquement (304 femmes). On notera cependant une légère hausse de la spécificité et de la VPP chez les femmes de plus de 30 ans par rapport à l'ensemble de la population. Là encore, aucun test statistique n'est disponible pour comparer ces potentielles différences [LAPIERRE2012].

Performances du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 en triage des ASC-US

L'immuno-marquage $p16^{INK4A}$ isolé n'a pas d'application clinique et n'a, par conséquent, pas été retenu dans cette synthèse. Les performances du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 ont été évaluées dans seulement deux études individuelles [BERGERON2015A] [SCHMIDT2011]. Ces études sont d'assez bonne qualité méthodologique (puissance statistique, étude prospective pour l'une d'entre elles) mais elles sont peu nombreuses et ne permettent pas un recul important sur l'utilisation de cette technique en triage des ASC-US. Les résultats sont synthétisés dans le tableau 4.

- Taux de femmes adressées en colposcopie

D'après les résultats de ces deux études, entre 24,4 % et 34,9 % des patientes incluses ont un test de double immuno-marquage positif (tableau 4).

- Performances tous âges confondus

Les résultats des deux études prises en compte sont plutôt cohérents et mettent en évidence une sensibilité du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 comprise entre 92,2 % [IC95 % = 83,8-97,1] et 94,4 % [IC95 % = 72,7-99,9], une spécificité comprise entre 78,7 % [IC95 % = 74,4-82,6] et 80,6 % [IC95 % = 75,6-85,1] et une VPN comprise entre 97,4 % [IC95 % = 95,4-99,5] et 99,7 % (tableau 4).

En revanche, les résultats sont divergents concernant la VPP ; celle-ci est estimée à 16,3 % par Bergeron *et al.* mais à 56,3 % [IC95 % = 47,7-65,0] par Schmidt *et al.*

- Influence de l'âge

Les deux études présentent des résultats plutôt cohérents selon l'âge, avec un seuil à 30 ans [BERGERON2015A] [SCHMIDT2011] (tableau 4). La sensibilité du double immuno-marquage diminue avec l'âge, alors que la spécificité augmente et que la VPN semble stable. En revanche, les résultats sont discordants concernant la VPP, puisqu'elle semble diminuer avec l'âge dans l'étude de Bergeron *et al.* mais augmenter avec l'âge dans l'étude de Schmidt *et al.* Cependant, aucun test statistique sur ces potentielles différences n'a été réalisé.

Performances de la colposcopie en triage des ASC-US

Très peu d'études présentent des données de performances de la colposcopie en triage des ASC-US spécifiquement, c'est pourquoi il a été décidé de conserver, en plus de l'étude de Del Mistro *et al.* [DELMISTRO2010], les résultats issus de l'essai ALTS, spécifiquement dans la détection de lésions CIN 3+ [ASCUSLSILTRIAGE2003A]. Les résultats de ces études sur ce critère sont présentés dans le tableau 1 des annexes.

- Performances tous âges confondus

D'après les résultats de l'essai randomisé ALTS, et plus spécifiquement sur les 1 163 femmes avec cytologie ASC-US du bras colposcopie immédiate, la sensibilité de la colposcopie pour détecter les lésions CIN 3+ est estimée à 53,6 % [IC95 % = 43,2-63,8] [ASCUSLSILTRIAGE2003A].

D'après l'étude de Del Mistro *et al.*, portant sur 742 femmes présentant une lésion ASC-US en cytologie, la sensibilité de la colposcopie dans la détection de lésions CIN 2+ est de 79,3 % [IC95 %

= 76,4-82,2], la spécificité est estimée à 67,6 % [IC95 % = 64,2-71,0] et la VPP à 9,1 % [IC95 % = 7,0-11,1] [DELMISTRO2010].

- Influence de l'âge

D'après l'étude de Del Mistro *et al*, la sensibilité et la VPP de la colposcopie diminuent avec l'âge (seuil de 35 ans), alors que la spécificité augmente [DELMISTRO2010] (tableau 1 des annexes). Cependant, aucun test statistique de ces potentielles différences n'a été réalisé.

PERFORMANCES COMPARÉES 2 À 2 DES DIFFÉRENTES MÉTHODES DE TRIAGE DES ASC-US

Les résultats présentés dans cette partie concernent uniquement les études ayant réalisé des tests statistiques de comparaison des performances des différentes méthodes de triage des ASC-US. Il est à noter que toutes les méthodes (cytologie répétée, test HPV autres que HC2® et double immuno-marquage) ont été comparées au test HC2®.

Test HC2® *versus* cytologie répétée

- Tous âges confondus

Les résultats de la méta-analyse d'Arbyn *et al.* sont les seuls disponibles sur ce critère et sont synthétisés dans le tableau 5. D'après cette méta-analyse portant sur dix études (test HC2® par rapport à cytologie au seuil ASC-US+ pour rappel), la sensibilité du test HC2® est significativement supérieure à celle de la cytologie répétée (sensibilité relative = 1,27 [IC95 % = 1,16-1,39]) alors que les spécificités des deux méthodes sont identiques (spécificité relative = 0,99 [IC95 % = 0,97-1,03]) [ARBYN2012] [ARBYN2013].

- Influence de l'âge

Aucune donnée n'est disponible sur ce critère.

Test HC2® *versus* autres tests HPV

Les données de comparaisons statistiques entre le test HC2® et les autres tests HPV sont essentiellement disponibles dans les méta-analyses d'Arbyn *et al.* [ARBYN2012] [ARBYN2013A]. Elles sont complétées par trois études individuelles [GRAVITT2008] [STOLER2013] [WENTZENSEN2009]. Les résultats sont présentés dans le tableau 6.

- Tous âges confondus

Tout d'abord, il est à noter que tous les tests statistiques réalisés visaient à comparer les performances des tests HPV différents du test HC2® au test HC2®, et non à comparer ces tests entre eux. Cependant, il a été souligné précédemment que tous ces tests présentaient des valeurs de performances absolues très proches sauf peut-être les tests Cobas® 4800 et Aptima® HPV pour la spécificité.

D'après les résultats des différentes études prises en compte, les sensibilités de tous les tests considérés (Real Time HR HPV, Amplicor® HPV, Cervista® HPV HR, Cobas® 4800, Linear Array®, PapilloCheck® et Aptima® HPV) ne sont pas significativement différentes de celle du test HC2® (tableau 6).

Concernant les spécificités, les résultats sont plus contrastés :

- les spécificités des tests Real Time HR HPV, Cobas® 4800, Linear Array® ne sont pas statistiquement différentes de celle du test HC2® ;
- la spécificité du test Amplicor® HPV est significativement inférieure à celle du test HC2® dans la méta-analyse et l'étude individuelle présentant ce résultat [ARBYN2012] [WENTZENSEN2009] ;
- les spécificités des tests Cervista® HPV HR, PapilloCheck® et Aptima® HPV sont significativement supérieures à celle du test HC2®.

Les comparaisons des VPP et VPN ne reposent que sur une étude pour deux tests seulement et ne seront pas décrites dans ce paragraphe.

- Influence de l'âge

Aucune donnée n'est disponible sur ce critère.

Test HC2® *versus* double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67

Les deux études ayant présenté des résultats de performances absolues du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 ont également comparé les performances de cette méthode à celles du test HC2® [BERGERON2015A] [SCHMIDT2011]. Les résultats de ces comparaisons sont synthétisés dans le tableau 7.

- Tous âges confondus

Les résultats de ces deux études sont cohérents et mettent en évidence une absence de différence statistique de sensibilité entre le double immuno-marquage et le test HC2®. En revanche, la spécificité du double immuno-marquage est significativement supérieure à celle du test HC2® ($p < 0,001$ dans les deux études) [BERGERON2015A] [SCHMIDT2011] (tableau 7).

- Influence de l'âge

D'après les deux études considérées, les résultats décrits dans le paragraphe précédent sont similaires pour les deux tranches d'âge considérées (seuil de 30 ans) [BERGERON2015A] [SCHMIDT2011] (tableau 7).

Autres comparaisons

- Colposcopie *versus* test HC2®

Les performances de la colposcopie n'ont pas été statistiquement comparées à celles des autres méthodes de triage. Néanmoins Del Mistro *et al.* ont présenté des résultats de performances de cytologie répétée, colposcopie et test HC2® au sein de la même étude [DELMITRO2010] (tableau 1 des annexes). D'après cette étude, la sensibilité, la spécificité et la VPN de la colposcopie semblent toutes inférieures à celles du test HC2®. Cependant, aucun test statistique n'a été réalisé.

- Comparaison de la cytologie répétée, des tests HPV autres que HC2® ou du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 à une autre méthode que le test HC2®

Aucun test statistique n'a été réalisé afin de comparer les performances des méthodes de triage considérées à un autre test que le test HC2®.

Tableau 1 : Performances absolues de la cytologie répétée dans le triage des ASC-US

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats				
				Taux de positivité	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
DONNEES POOLEES								
ARBYN2013	CIN 2+	toutes	10 études (5 208 femmes)	np	71,5 % [62,9-78,8]	68,4 % [59,9-75,8]	np	np
DONNEES INDIVIDUELLES								
DELMISTRO2010	CIN 2+	25-64 ans	717	np	71,4 % [70,9-77,3]	72,3 % [69,0-75,6]	9,5 % [7,3-11,6]	np
		< 35 ans	np	np	66,7 % [60,0-73,3]	65,5 % [58,8-72,3]	14,1 % [9,2-19,0]	np
		≥ 35 ans	np	np	83,3 % [80,1-86,5]	74,7 % [70,9-78,4]	7,1 % [4,9-9,3]	np
SORBYE2013	CIN 2+	toutes	964	8,2 %	Np	np	np	np

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé

Tableau 2 : Performances absolues du test HC2® dans le triage des ASC-US

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats				
				Taux de positivité	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
DONNEES POOLEES								
ARBYN2012, ARBYN2013	CIN 2+	toutes	39 études (13 196 femmes)	48,2 %	90,4 % [88,1-92,3]	58,3 % [53,6-62,9]	np	np
ARBYN2013A	CIN 2+	toutes	np	np	93,8 % [89,8-96,2]	46,8 % [40,6-53,1]	np	np
VERDOODT2013	CIN 2+	toutes	5 études (nb femmes np)	np	95,2 % [92,9-97,6]	37,3 % [31,5-43,2]	np	np

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats				
				Taux de positivité	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
DONNEES INDIVIDUELLES								
BERGERON2015A	CIN 2+	toutes	427	42,2 %	100,0 % [81,5-100,0]	60,4 % [55,5-65,2]	10,0 %	100,0 %
		< 30 ans	160	55,6 %	100,0 % [69,2-100,0]	47,3 % [39,1-55,6]	11,2 %	100,0 %
		≥ 30 ans	267	34,1 %	100,0 % [63,1-100,0]	68,0 % [61,9-73,6]	8,8 %	100,0 %
DELMISTRO2010	CIN 2+	toutes	749	24,2 %	93,1 %	78,6 %	14,9 % [12,4-17,5]	np
		< 35 ans	198	np	87,5 %	60,4 %	16,3 % [11,1-21,1]	np
		≥ 35 ans	551	np	100,0 %	84,8 %	13,7 % [10,8-16,6]	np
GRAVITT2008	CIN 2+	toutes	1 089	np	89,5 % [82,3-94,4]	50,0 % [46,8-53,2]	17,3 % [14,3-20,6]	97,6 % [95,8-98,8]
GUO2014	CIN 2+	toutes	231	95,2 %	100,0 % [88,4-100,0]	5,5 % [2,8-9,6]	13,6 % [9,1-18,2]	100,0 % [100,0-100,0]
IBANEZ2012	CIN 2+	toutes	399	48,3 %	97,2 % [85,5-99,9]	64,7 % [59,8-69,7]	21,4 % [15,2-27,8]	99,6 % [98,7-100,0]
LAPIERRE2012	CIN 2+	toutes	396	32,6 %	93,1 % [77,0-99,2]	72,2 % [67,4-76,5]	21,1 % [14,9-29,0]	99,2 % [97,1-100,0]
		≥ 30 ans	304	np	91,3 % [72,0-98,8]	75,2 % [69,8-79,9]	23,3 % [15,7-33,1]	99,1 % [96,4-100,0]
MESHER2013	CIN 2+	toutes	279	70,6 %	97,4 % [92,3-102,5]	33,6 % [27,6-39,6]	18,8 % [13,3-24,2]	98,8 % [96,4-101,2]
SCHMIDT2011	CIN 2+	toutes	361	69,5 %	90,9 % [82,2-96,3]	36,3 % [30,7-42,2]	27,9 % [22,3-33,4]	93,6 % [89,1-98,2]
		18-29 ans	136	np	100,0 % [88,8-100]	23,8 % [16,0-33,1]	27,9 % [19,6-36,3]	100,0 % [100,0-100,0]
		≥ 30 ans	225	np	84,8 % [71,1-93,7]	43,6 % [36,2-51,2]	27,9 % [20,4-35,3]	91,8 % [85,9-97,6]
STOLER2011	CIN 2+	toutes	1 578	31,5 %	87,2 % [78,0-92,9]	71,1 % [68,8-73,4]	13,7 % [12,4-15,1]	99,1 % [98,3-99,5]
STOLER2013	CIN 2+	toutes	865	48,8 %	90,2 % [77,5-96,1]	60,2 % [57,0-63,4]	9,4 % [8,1-10,4]	99,3 % [98,3-99,8]
WENTZENSEN2009	CIN 2+	toutes	3 286	53,2 %	91,0 % [88,2-93,4]	53,7 % [51,8-55,5]	26,2 % [24,1-28,3]	97,1 % [96,1-97,9]
YOON2009	CIN 2+	toutes	260	43,5 %	81,3 % [76,6-86,0]	61,8 % [55,9-67,7]	23,0 % [17,9-28,1]	95,9 % [93,5-98,3]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé

Tableau 3 : Performances absolues des tests HPV autres que HC2® dans le triage des ASC-US

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats				
				Taux de positivité	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
Real Time HR HPV								
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	4 études	np	94,7 % [90,2-99,2]	39,5 % [26,4-52,6]	np	np
MESHER2013	CIN 2+	toutes	277	65,3 %	97,3 % [92,1-102,5]	39,6 % [33,4-45,8]	19,9 % [14,1-25,7]	99,0 % [96,9-101,0]
Amplicor® HPV								
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	5 études	np	90,5 % [86,4-94,6]	45,2 % [32,5-58,0]	np	np
WENTZENSEN2009	CIN 2+	toutes	3 277	64,1 %	93,0 % [90,4-95,1]	41,1 % [39,2-42,9]	22,1 % [20,4-24,0]	97,0 % [95,9-97,9]
BD Oncoclarity™ HPV								
MESHER2013	CIN 2+	toutes	183	70,5 %	95,5 % [86,8-104,2]	32,9 % [25,7-40,2]	16,3 % [9,9-22,6]	98,1 % [94,6-101,7]
Cervista® HPV HR								
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	3 études	np	95,9 % [93,1-98,7]	49,6 % [34,6-64,6]	np	np
EINSTEIN2010	CIN 2+	toutes	1 332	57,7 %	92,8 % [84,4-96,6]	44,2 % [41,5-46,9]	8,3 % [7,6-8,9]	99,1 % [98,1-99,6]
		21-30 ans	488	np	100,0 % [89,0-100,0]	29,8 % [25,8-34,1]	8,8 % [5,8-11,8]	100,0 % [100,0-100,0]
		30-39 ans	296	np	76,9 % [49,7-91,8]	44,5 % [38,8-50,3]	6,0 % [2,4-9,6]	97,7 % [95,1-100,3]
		≥ 39 ans	415	np	87,5 % [64,0-96,5]	67,2 % [62,4-71,6]	9,7 % [4,9-14,5]	99,2 % [98,1-100,3]
Cobas® 4800								
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	2 études	np	89,9 % [84,3-95,6]	69,2 % [65,7-72,7]	np	np
LAPIERRE2012	CIN 2+	toutes	396	37,6 %	89,7 % [72,8-97,2]	66,7 % [61,7-71,3]	17,7 % [12,3-24,7]	98,8 % [96,3-99,8]
		≥ 30 ans	304	np	87,0 % [67,0-96,3]	74,1 % [68,5-79,0]	21,3 % [14,1-30,7]	98,6 % [95,6-99,7]
MESHER2013	CIN 2+	toutes	182	69,2 %	95,5 % [86,8-104,2]	34,4 % [27,0-41,7]	16,7 % [10,2-23,2]	98,2 % [94,7-101,7]
STOLER2011	CIN 2+	toutes	1 578	32,6 %	90,0 % [81,5-94,8]	70,5 % [68,1-72,7]	14,0 % [12,8-15,3]	99,2 % [98,6-99,5]

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats				
				Taux de positivité	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
Linear Array®								
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	9 études	np	93,8 % [90,2-97,5]	46,2 % [37,9-54,5]	np	np
GRAVITT2008	CIN 2+	toutes	1 089	np	87,6 % [80,1-93,1]	48,2 % [45,0-51,3]	16,3 % [13,4-19,5]	97,1 % [95,2-98,4]
WALDSTROM 2012	CIN 2+	toutes (≥ 30 ans)	325	44,3 %	93,8 % [82,8-98,7]	64,3 % [58,3-69,9]	31,3 % [23,8-39,5]	98,3 % [95,2-99,7]
PapilloCheck®								
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	1 étude	np	96,1 % [92,4-99,9]	60,2 % [51,0-69,4]	np	np
Aptima® HPV								
ARBYN2012, ARBYN2013A	CIN 2+	toutes	7 études	np	95,7 % [91,5-97,2]	56,4 % [44,7-67,5]	np	np
GUO2014	CIN 2+	toutes	231	67,5 %	86,7 % [69,3-96,2]	35,3 % [28,7-41,9]	16,7 % [10,8-22,5]	94,7 % [89,6-99,8]
MESHER2013	CIN 2+	toutes	286	60,5 %	97,4 % [92,3-102,5]	45,2 % [39,0-51,4]	21,4 % [15,3-27,5]	99,1 % [97,4-100,8]
STOLER2013	CIN 2+	toutes	939	42,0 %	86,8 % [78,4-92,3]	62,9 % [59,6-66,0]	20,1 % [18,1 -22,0]	97,8 % [96,5-98,8]
WALDSTROM 2012	CIN 2+	toutes (≥ 30 ans)	325	31,7 %	87,5 % [74,8-95,3]	78,0 % [72,6-82,7]	40,8 % [31,2-50,9]	97,3 % [94,2-99,0]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé ; en italique : méta-analyses, le nombre de patientes pour chaque analyse n'est pas précisé

Tableau 4 : Performances absolues du double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 dans le triage des ASC-US

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats				
				Taux de positivité	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
DONNEES INDIVIDUELLES								
BERGERON2015A	CIN 2+	toutes	427	24,4 %	94,4 % [72,7-99,9]	78,7 % [74,4-82,6]	16,3 %	99,7 %
		< 30 ans	160	30,0 %	100,0 % [69,2-100,0]	74,4 % [66,9-81,4]	20,8 %	100,0 %
		≥ 30 ans	267	21,0 %	87,5 % [47,3-99,7]	81,1 % [75,8-85,7]	12,5 %	99,5 %
SCHMIDT2011	CIN 2+	toutes	361	34,9 %	92,2 % [83,8-97,1]	80,6 % [75,6-85,1]	56,3 % [47,7-65,0]	97,4 % [95,4-99,5]
		< 30 ans	136	np	96,8 % [83,3-99,9]	72,4 % [62,8 -80,7]	50,8 % [38,1-63,6]	98,7 % [96,2-101,2]
		≥ 30 ans	225	np	89,1 % [76,4-96,4]	85,5 % [79,4-90,3]	61,2 % [49,5-72,9]	96,8 % [94,1-99,6]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé

Tableau 5 : Performances comparées entre cytologie répétée et test HC2® dans le triage des ASC-US

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats (HC2® vs cytologie répétée)			
				Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
DONNEES POOLEES							
ARBYN2012, ARBYN2013	CIN 2+	toutes	7 études (nb femmes np)	1,27 [1,16-1,39]	0,99 [0,97-1,03]	np	np

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé ; voir les annexes pour l'interprétation des performances comparées

Tableau 6 : Performances comparées entre HC2® et autres tests HPV dans le triage des ASC-US

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats (HPV vs HC2®)			
				Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
Real Time HR HPV							
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	4 études	0,97 [0,90-1,04]	1,18 [0,99-1,41]	np	np
Amplicor® HPV							
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	4 études	0,98 [0,92-1,05]	0,87 [0,80-0,95]	np	np
WENTZENSEN2009	CIN 2+	toutes	3 277	93,0 % vs 91,0 % ; p = 0,12	41,1 % vs 53,7 % ; p < 0,001	22,1 % vs 26,2 % ; p < 0,001	97,0 % vs 97,1 % ; p = 0,77
Cervista® HPV HR							
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	1 étude	0,98 [0,95-1,02]	1,15 [1,06-1,24]	np	np
Cobas® 4800							
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	1 étude	1,03 [0,92-1,16]	0,99 [0,95-1,04]	np	np
Linear Array®							
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	5 études	1,02 [0,99-1,06]	0,90 [0,79-1,03]	np	np
GRAVITT2008	CIN 2+	toutes	1 089	87,6 % vs 89,5 % ; p = 0,8	48,2 % vs 50,0 % ; p = 0,3	16,3 vs 17,3 % ; p < 0,0001	97,1 % vs 97,6 % ; p = 0,8
PapilloCheck®							
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	1 étude	1,01 [0,95-1,07]	1,44 [1,10-1,89]	np	np
Aptima® HPV							
ARBYN2012, ARBYN2013A	CIN 2+	toutes	7 études	1,01 [0,97-1,06]	1,19 [1,08-1,31]	np	np
STOLER2013	CIN 2+	toutes	865	86,8 % vs 90,2 % ; p = 0,48	62,9 % vs 60,2 % ; p < 0,001	np	np

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé; en italique, les méta-analyses, le nombre de patientes pour chaque analyse n'est pas précisé

Tableau 7 : Performances comparées entre double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 et test HC2® dans le triage des ASC-US

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats (double immuno-marquage vs HC2®)			
				Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
DONNEES INDIVIDUELLES							
BERGERON2015A	CIN 2+	toutes	427	100 % vs 94,4 % ; p = 0,32	78,7 % vs 60,4 % ; p < 0,001	np	np
		< 30 ans	160	100 % vs 100 % ; p = na	74,7 % vs 47,3 % ; p < 0,001	np	np
		≥ 30 ans	267	100 % vs 87,5 % ; p = 0,32	81,1 % vs 68,0 % ; p < 0,001	np	np
SCHMIDT2011	CIN 2+	toutes	361	92,2 % vs 90,9 % ; p = 0,71	80,6 % vs 36,3 % ; p < 0,001	np	np
		< 30 ans	136	96,8 % vs 100,0 % ; p = 0,32	72,4 % vs 23,8 % ; p < 0,001	np	np
		≥ 30 ans	225	89,1 % vs 84,8 % ; p = 0,41	85,5 % vs 43,6 % ; p < 0,001	np	np

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé ; na : non applicable

6.1.1.1.3 Conclusions et niveaux de preuve

Ces conclusions concernent les performances des tests pour la détection des lésions CIN 2+.

PERFORMANCES ABSOLUES

Cytologie répétée

Une cytologie répétée après 3 mois avec un seuil ASCUS+ présente une sensibilité de 71,5 % et une spécificité de 68,4 % (*niveau de preuve B1*). Aucune donnée de valeur prédictive positive ou négative (VPP et VPN) n'est disponible (*niveau de preuve D*).

Virologie

Les différents tests HPV disponibles répondant aux critères de qualité clinique présentent une sensibilité comprise entre 89,9 % et 95,7 % et une spécificité comprise entre 37,3 % et 69,2 % (*niveau de preuve B1*). La VPP est comprise entre 9,4 % et 27,9 % et la VPN supérieure à 95 % (*niveau de preuve B2*).

La spécificité semble être plus élevée après 30 ans qu'avant 30 ans alors que la sensibilité, la VPP et la VPN sont stables selon l'âge. Cependant, aucun test statistique n'a été réalisé (*niveau de preuve C*).

Immunocytochimie

Le double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 réalisé sur cytologie en milieu liquide présente une sensibilité comprise entre 92,2 % et 94,4 % et une spécificité comprise entre 78,7 % et 80,6 %, une VPN comprise entre 97,4 % et 99,7 % et une VPP comprise entre 16,3 % et 56,3 % (*niveau de preuve C*).

La spécificité semble augmenter avec l'âge alors que la sensibilité semble diminuer et que la VPN semble stable ; il n'est pas possible de conclure quant à l'évolution de la VPP selon l'âge. Cependant, aucun test statistique n'a été réalisé (*niveau de preuve C*).

Colposcopie

La colposcopie présente une sensibilité de l'ordre de 79,3 %, une spécificité de l'ordre de 67,6 %, une VPP de l'ordre de 9,1 % (*niveau de preuve C*).

PERFORMANCES COMPARÉES

Les différents tests HPV disponibles présentent des sensibilités comparables. En revanche, quelques différences apparaissent en termes de spécificité (*niveau de preuve B2*). Certains tests (notamment les tests Cervista® HPV HR et Aptima® HPV) présentent un intérêt particulier car ils présentent une meilleure spécificité que HC2® sans pour autant dégrader la sensibilité (*niveau de preuve B2*).

Les comparaisons statistiques entre les méthodes de triage des ASC-US ne sont disponibles que pour les critères de sensibilité et de spécificité.

Virologie *versus* cytologie répétée

Le test HC2® est significativement plus sensible que la cytologie répétée ; les spécificités sont comparables (*niveau de preuve B1*).

Il n'existe pas de données comparant la cytologie répétée aux autres tests HPV, ni de données relatives à l'évolution des performances comparées de ces deux tests selon l'âge des patientes (*niveau de preuve D*).

Virologie *versus* immunocytochimie

Le double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 réalisé sur cytologie en milieu liquide et le test HC2® apparaissent équivalents en termes de sensibilité (*niveau de preuve C)*. En revanche, le double immuno-marquage s'avère plus spécifique que le test HC2® (*niveau de preuve C*).

Ces comparaisons sont inchangées quel que soit l'âge des patientes (*niveau de preuve C)*. Il n'existe pas de données comparant le double immuno-marquage aux autres tests HPV (*niveau de preuve D)*.

Virologie *versus* colposcopie

Il n'existe pas d'étude récente de bonne qualité comparant les performances de la colposcopie à celles des tests HPV (*niveau de preuve D*).

6.1.1.1.4 Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

En cas de cytologie ASC-US, la colposcopie et la cytologie répétée ne sont pas recommandées en première intention.

Une recherche d'HPV à haut risque est recommandée :

- soit par un test HPV réflexe (à partir du frottis initial) si le frottis initial a été réalisé en milieu liquide ;
- soit à l'aide d'un second prélèvement en milieu dédié si le frottis initial était sur lame. Dans ce cas, la répétition de l'examen cytologique n'est pas nécessaire. Il est possible d'éviter une 2ème consultation en prescrivant le test HPV à réaliser dans un laboratoire de biologie médicale.

Option : pour les femmes de moins de 30 ans, si le frottis initial a été réalisé en milieu liquide, un double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 réflexe peut être proposé à la place du test HPV[18].

[18] Cette option est proposée selon le respect des avis divergents minoritaires exprimés au sein du groupe de travail et confirmés par la relecture nationale.

6.1.1.2 Question 2 : Quelle est la conduite diagnostique des ASC-US en cas de test HPV positif suivi d'une colposcopie normale ?

6.1.1.2.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 200) ayant une cytologie avec cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US).

Interventions prises en compte : colposcopie, tests HPV.

Critères de jugement : suivi de patientes.

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier trois études. Une étude a été exclue car elle ne distinguait pas les femmes ayant une cytologie ASC-US de celles ayant une cytologie LSIL [SPINILLO2014]. Finalement, deux études ont été incluses dans cette synthèse de la littérature :

Critère	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Suivi de patientes	2	[COX2003A] [KELLY2012]

6.1.1.2.2 Synthèse des données de la littérature

Seules deux études ont porté sur des femmes ayant une cytologie ASC-US avec test HPV positif et colposcopie normale. Les résultats de ces deux études sont synthétisés dans le tableau 2 des annexes.

D'après les résultats de l'étude de Cox *et al.*, se basant sur les bras colposcopie immédiate et triage par test HPV de l'essai randomisé ALTS, les femmes présentant une cytologie ASC-US et un test HPV positif avec une colposcopie et une biopsie normales étaient 12,8 % à avoir une lésion CIN 2/3 dans les 2 ans. Elles n'étaient que 10,6 % en cas de cytologie ASC-US, test HPV positif et biopsie normale et 12,5 % en cas de cytologie ASC-US, test HPV positif et biopsie CIN 1 [COX2003A].

D'après les résultats de l'étude rétrospective de Kelly *et al.*, parmi les 576 femmes ayant eu une cytologie ASC-US, un test HC2® positif et une colposcopie normale (et satisfaisante), 5,7 % ont été diagnostiquées d'une lésion CIN 2/3 au cours du suivi (moyenne de 27 mois de suivi) [KELLY2012].

Les résultats de ces deux études ne sont pas complètement cohérents, cependant les femmes de l'étude de Cox *et al.* avaient toutes subi une colposcopie en fin de suivi, alors que dans l'étude de Kelly *et al.*, la fin de suivi pouvait correspondre à une cytologie normale. Ceci peut peut-être expliquer cette différence.

6.1.1.2.3 Conclusions et niveaux de preuve

Les données de la littérature ne permettent pas de répondre précisément à cette question.

En cas de cytologie ASC-US avec un test HPV positif et une colposcopie négative, l'incidence de lésions CIN 2/3 à 2 ans est de 12,8 % environ (*niveau de preuve C)*.

6.1.1.2.4 Recommandations

Compte tenu du peu de données disponibles dans la littérature, les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur l'avis des experts.

En cas de cytologie ASC-US suivie d'un test HPV positif et d'une colposcopie normale, un test HPV **OU** une cytologie est recommandé(e) à 12 mois :

- si le test HPV est négatif, une cytologie est recommandée à 3 ans ;
- si la cytologie est normale, une nouvelle cytologie est recommandée à 12 mois ;
- si le test HPV est positif ou si la cytologie est anormale, une nouvelle colposcopie est recommandée avec prélèvement biopsique si une anomalie est identifiée.

6.1.1.3 Question 3 : Quel est le délai de réalisation de la cytologie de contrôle en cas d'ASC-US et test HPV négatif ?

6.1.1.3.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 200) ayant une cytologie avec cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US) et test HPV négatif.

Interventions prises en compte : colposcopie, tests HPV.

Critères de jugement : suivi de patientes.

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier deux études.

Cependant, l'étude de Kocken *et al.* a finalement été exclue car elle ne distinguait pas les femmes ayant eu une cytologie ASC-US de celles ayant eu une cytologie LSIL [KOCKEN2012].

Finalement, une étude a été retenue dans cette synthèse :

Critère	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Suivi de patientes	1	[GAGE2014]

6.1.1.3.2 Synthèse des données de la littérature

Une seule étude a porté sur des femmes avec cytologie ASC-US et test HPV (HC2®) négatif [GAGE2014]. Elle ne permet pas de répondre directement à la question du délai de réalisation de la cytologie de contrôle mais donne quelques informations sur le suivi de ces patientes. Les résultats sont synthétisés dans le tableau 3 des annexes.

D'après les données publiées par Gage *et al.*, le risque cumulé à 5 ans de lésions CIN 2+ chez les femmes de 25 à 29 ans ayant une cytologie ASC-US et un test HC2® négatif est significativement supérieur à celui des femmes ayant une cytologie normale.

Le résultat est similaire pour les femmes âgées de 30 à 64 ans. De plus, dans cette tranche d'âge, le risque cumulé à 5 ans de lésions CIN 2+ chez les femmes ayant une lésions ASC-US et un test HC2® négatif est également significativement supérieur à celui des femmes ayant une cytologie normale et un test HC2® négatif [GAGE2014].

6.1.1.3.3 Conclusions et niveaux de preuve

Les données de la littérature ne permettent pas de répondre précisément à cette question.

Après une cytologie ASC-US et un test HPV négatif, le risque de lésion CIN 2+ à 5 ans est significativement supérieur à celui des femmes ayant eu une cytologie normale ou une cytologie normale et un test HPV négatif (*niveau de preuve C)*.

6.1.1.3.4 Recommandations

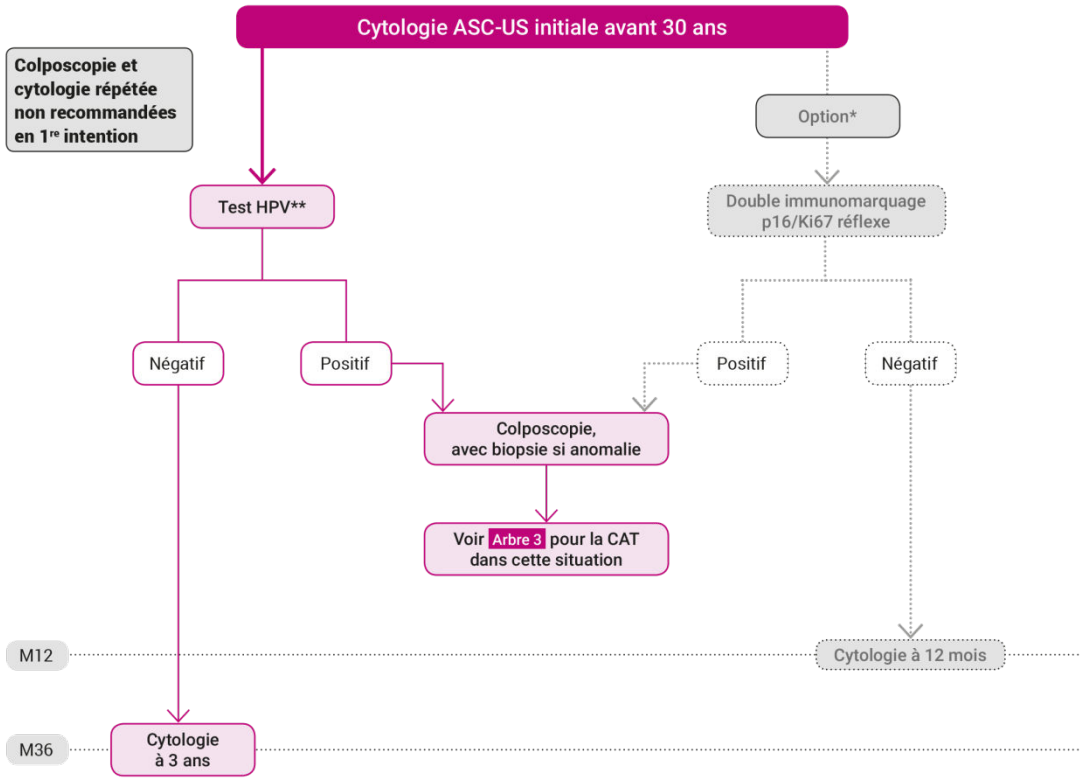
Compte tenu du peu de données disponibles dans la littérature, les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur l'avis des experts.

En cas de cytologie ASC-US suivie d'un test HPV négatif, une cytologie est recommandée à 3 ans.

6.1.1.4 Recommandations générales

Les recommandations qui suivent sont fondées sur les données de la littérature pour la hiérarchisation des options initiales de la conduite diagnostique, et sur l'avis des experts pour les modalités de surveillance ultérieures.

Arbre 1 : Cytologie ASC-US initiale (1) : conduite de première intention à tenir avant 30 ans

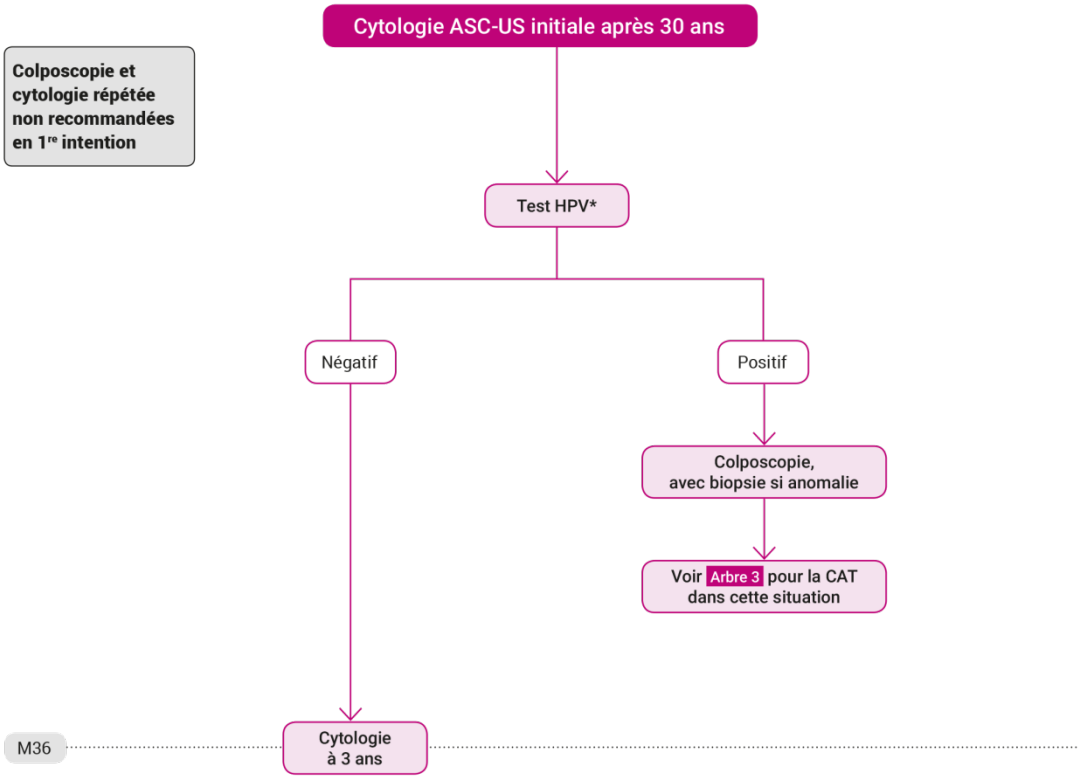


* : possible uniquement si frottis initial en milieu liquide[19]

** : par test réflexe si frottis initial en milieu liquide, après second prélèvement en milieu dédié si frottis initial sur lame

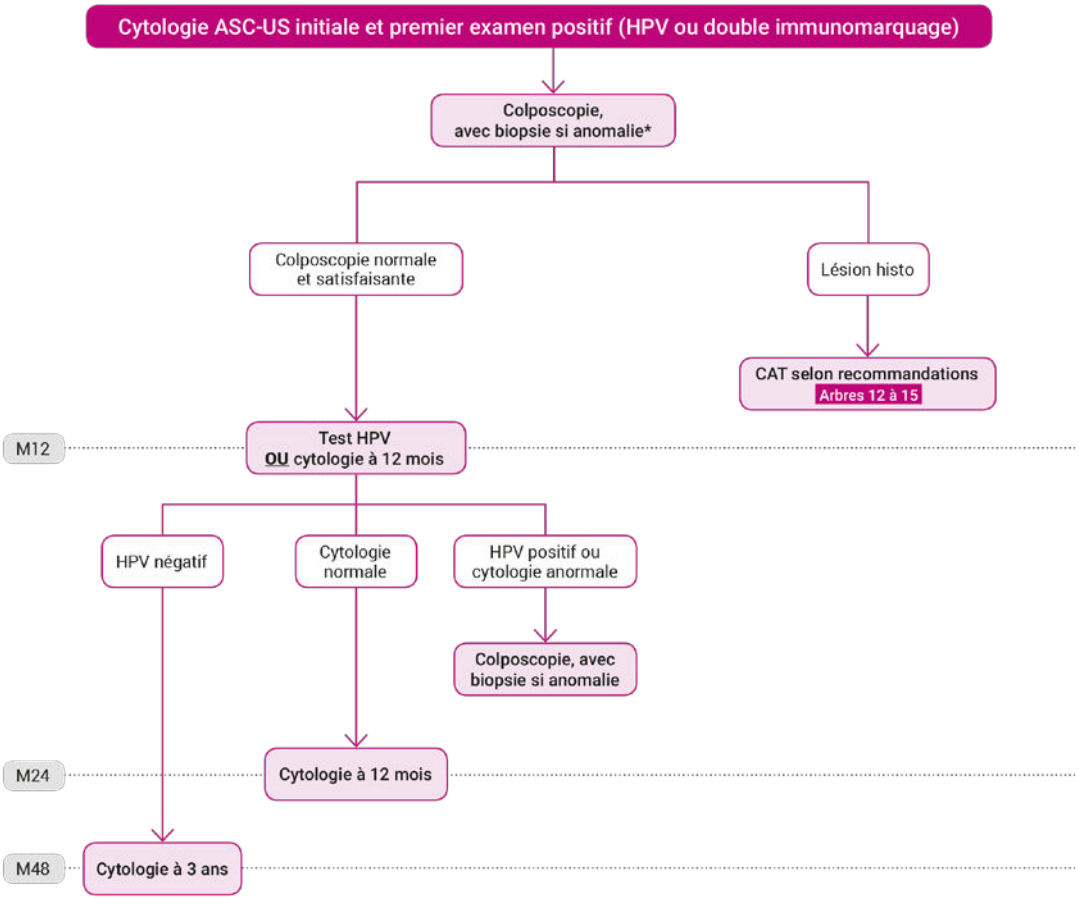
[19] Cette option est proposée selon le respect des avis divergents minoritaires exprimés au sein du groupe de travail et confirmés par la relecture nationale

Arbre 2 : Cytologie ASC-US initiale (2) : conduite de première intention à tenir après 30 ans



* Par test réflexe si frottis initial en milieu liquide, après second prélèvement en milieu dédié si frottis initial sur lame.

Arbre 3 : Cytologie ASC-US initiale (3) : conduite à tenir après test HPV ou double-immunomarquage positif



Lésion histo = lésion histologique d'après biopsie.
* Si la colposcopie est non satisfaisante (ZT3), un contrôle colposcopique après préparation et/ou un curetage de l'endocol doivent être proposés (en dehors de la grossesse).
Une conisation diagnostique de première intention n'est pas recommandée.

6.1.2 Cytologie avec cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H)

6.1.2.1 Question 4 : Quelle est la conduite diagnostique en cas de colposcopie satisfaisante et normale réalisée après une cytologie ASC-H ?

6.1.2.1.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 40) ayant une cytologie avec cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H).

Interventions prises en compte : colposcopie, test HPV, double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67.

Critères de jugement : performances intrinsèques et extrinsèques.

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier 23 références.

À la lecture des textes intégraux, il s'est avéré que l'une d'entre elles [DAVEY2010] est une revue de la littérature n'apportant pas d'informations supplémentaires à celles présentées par les études individuelles qui y sont citées. Par ailleurs, une étude [SELVAGGI2013] ne présente aucun résultat selon les critères retenus. Les auteurs d'une étude [ZHAO2010] ont renvoyé aux résultats présentés dans une autre étude [BANDYOPADHYAY2008] pour la question des ASC-H. Une étude a été exclue [SRODON2006] car elle porte sur une analyse ancienne des données présentées dans un article plus récent [OWENS2007]. Enfin, 7 études ont été exclues [GALLIANO2011] [GILANI2014] [OWENS2007] [REIDNICHOLSON2007] [WANG2014] [WU2006] [YOU2007] car tous les résultats nous intéressant sont présentés dans une méta-analyse plus récente [XU2015].

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 12 références pour lesquelles une analyse critique a été réalisée.

Intervention	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Suivi colposcopie	4	[BONVICINO2007] [LOPEZALEGRIA2014] [RAO2009] [SHERMAN2006A]
Test HPV	8	[BANDYOPADHYAY2008] [COHEN2012] [EVANS2006] [LIMAN2005] [SIDDIQUI2008A] [SUNG2011] [XU2015] [YOU2010]

6.1.2.1.2 Synthèse des données de la littérature

Aucun article ne permet de répondre directement à la question posée. Néanmoins, quelques études ont présenté des résultats de suivi de femmes ayant eu une colposcopie en cas de cytologie ASC-H. Plusieurs études ont également évalué les performances des tests HPV en triage des ASC-H (sans être toutefois dans le cas de la colposcopie négative). Les résultats détaillés de chacune des études analysées sont présentés dans le tableau 4 des annexes.

SUIVI COLPOSCOPIQUE DES ASC-H

Incidence de lésions

Trois articles fournissent des résultats concernant ce critère (tableau 8).

- Nombre de colposcopies avec biopsie nécessaires avant diagnostic de lésions CIN 2+

Bonvicino *et al.* [BONVICINO2007] ont étudié le nombre de biopsies nécessaires au diagnostic de lésion CIN 2+. Parmi les 122 femmes de cette étude ayant un suivi histologique, 49 (40,1 %) ont développé une lésion CIN 2+. Pour 35 d'entre elles (72 %), cette lésion a été détectée dès la première biopsie ; 7 (14 %), 4 (8 %) et 3 (6 %) l'ont été respectivement aux 2ème, 3ème et 4ème biopsies effectuées. Cela signifie que 14 biopsies parmi les 87 biopsies normales au premier suivi (16,1 %) ont dans un premier temps été négatives alors que le diagnostic final s'est révélé être une lésion CIN 2+. En moyenne, 1,53 biopsies ont été nécessaires pour détecter les lésions CIN 2+, pour un délai de diagnostic moyen de 5,5 mois. Aucun carcinome invasif n'a été découvert dans cette population (tableau 8).

- Incidence de lésions après une colposcopie négative

Deux études ont présenté des données d'incidence de lésions diagnostiquées après une première colposcopie négative [LOPEZALEGRIA2014] [SHERMAN2006A].

Dans l'analyse *a posteriori* de l'essai clinique randomisé ALTS isolant les ASC-H des ASC-US selon la terminologie Bethesda 2001, Sherman *et al.* [SHERMAN2006A] ont mis en évidence un taux d'incidence à 2 ans de lésions CIN 2+ et CIN 3+ de 28 % et 17 % respectivement, après un premier résultat de colposcopie ne nécessitant pas de traitement (pas de détection de lésion CIN 2+). Des valeurs comparables ont pu être calculées à partir des résultats de l'étude prospective de Lopez-Alegria *et al.* [LOPEZALEGRIA2014]. D'après les suivis décrits par les auteurs, le taux de diagnostic, après une première colposcopie négative, de lésions CIN 2/3 et de carcinomes était de 18,8 % pour chacune de ces lésions. Le taux de diagnostic de lésions CIN 2+ serait donc de 37,6 %. En comparaison, dans cette même étude, le taux de diagnostic de lésions CIN 2/3 et de carcinomes en cas de première colposcopie positive était de 59,2 % et 6,6 % respectivement. Le délai moyen de diagnostic final était de 5,29 mois et 12,26 mois pour les femmes ayant eu une première colposcopie positive ou négative respectivement (tableau 8).

Performances de la colposcopie en triage des ASC-H

Deux études présentent des données de performance de la colposcopie en triage des ASC-H [RAO2009] [LOPEZALEGRIA2014] (tableau 9).

Les performances de la colposcopie sont très différentes selon ces deux études. Alors que Rao *et al.* [RAO2009] mettent en évidence une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive (VPP) et une valeur prédictive négative (VPN) de 44 %, 68 %, 58 % et 55 % respectivement, les valeurs correspondantes calculées à partir des données de l'article de Lopez-Alegria *et al.* [LOPEZALEGRIA2014] sont de 89,3 %, 27,8 %, 65,8 %, 62,5 %.

PERFORMANCES DES TESTS HPV EN TRIAGE DES ASC-H

Une méta-analyse récente a publié des données poolées de performance des tests HPV en triage des ASC-H en distinguant les études portant sur un test HC2® (19 études) de celles portant sur un autre test (deux études sur Linear Array®, une sur Cervista® HPV HR et une sur PCR, ces quatre études étant considérées ensemble dans la méta-analyse) [XU2015]. Cette méta-analyse est complétée par sept études individuelles présentant les performances des tests HPV (essentiellement le test HC2®) en triage des ASC-H [BANDYOPADHYAY2008] [COHEN2012] [EVANS2006] [LIMAN2005] [SIDDIQUI2008A] [SUNG2011] [WU2006] [YOU2010]. Il est à noter pour les études individuelles que : (1) seule une étude présente des données sur un test HPV par PCR [EVANS2006] et (2) plusieurs études ne présentent pas directement les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN, mais les chiffres disponibles permettent de les recalculer [EVANS2006] [SUNG2011] [YOU2010].

Les résultats pour les lésions CIN 2+ sont synthétisés dans le tableau 10. Tous les résultats présentés s'appuient sur des populations de femmes ayant un suivi avec colposcopie et biopsie disponible sauf pour l'étude de Liman *et al.* dans laquelle un quart des femmes n'ont eu qu'un suivi cytologique [LIMAN2005].

Test HC2®

- Performances sur l'ensemble des populations d'étude

D'après la méta-analyse de Xu *et al.* [XU2015], les sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) du test HC2® en triage des ASC-H sont de 93 % [IC95 % = 89-95], 45 % [IC95 % = 41-50], 47 % [IC95 % = 41-52] et 92 % [IC95 % = 91-94] respectivement (tableau 10).

Les résultats des études individuelles sont cohérents avec ceux de la méta-analyse de Xu *et al.* pour la sensibilité et la spécificité. En revanche les valeurs de spécificité et VPP sont plus élevées que celles obtenues dans la méta-analyse de Xu *et al.* (entre 38 % et 95,8 % contre 45 % pour la spécificité et entre 58 % et 92,3 % contre 47 % pour la VPP).

- Performances selon l'âge des patientes

Deux études ont par ailleurs présenté des données selon l'âge des patientes, avec un seuil à 40 ans [BANDYOPADHYAY2008] [SUNG2011] (tableau 11). Il est à noter qu'aucune comparaison statistique entre les tranches d'âge n'a été réalisée dans ces études.

Les résultats ne sont pas complètement homogènes entre ces deux études.

Les deux études rapportent une sensibilité similaire du test HC2® en triage des ASC-H avant et après 40 ans. En revanche, si la spécificité augmente avec l'âge dans l'étude de Bandyopadhyay *et al.* [BANDYOPADHYAY2008], elle est constante dans l'étude de Sung *et al.* [SUNG2011]. Dans les deux études, l'augmentation de l'âge s'accompagne d'une baisse de la VPP. Enfin, la VPN est stable selon l'âge dans l'étude de Bandyopadhyay *et al.* [BANDYOPADHYAY2008], alors qu'elle augmente avec l'âge dans l'étude de Sung *et al.* [SUNG2011].

- Suivi avec cytologie ASC-H et test HC2® négatif

Cohen *et al.* [COHEN2012] se sont spécifiquement attachés à l'étude du suivi des femmes après une cytologie ASC-H et un test HC2® négatif (tableau 4 des annexes). Parmi 885 femmes incluses dans cette étude, 14 (1,6 %) ont développé une lésion CIN 2/3 ou HSIL ; en se restreignant aux 549 femmes ayant eu un suivi histologique (suivi moyen de 29 mois), 13 (2,4 %) ont finalement été diagnostiquées avec une lésion CIN 2/3 (délai moyen de diagnostic de 13 mois). Aucun carcinome n'a été diagnostiqué dans cette population. Par ailleurs, parmi les 452 femmes ayant un suivi d'infection à HPV à haut risque, 43 femmes (9,5 %) ont eu un test HC2® positif ultérieurement au premier test HC2® qui s'était révélé négatif (suivi moyen de 29 mois sur l'ensemble de la population). Parmi ces 43 femmes, 2 ont été diagnostiquées avec une lésion CIN 2/3 ou HSIL.

Autres tests HPV

Quatre études reposant sur d'autres tests HPV (Linear Array®, Cervista® HPV HR et PCR) ont été poolées dans la méta-analyse de Xu *et al.* (tableau 10) [XU2015]. La sensibilité est estimée pour ces tests à 96 % [IC95 % = 88-100] et la spécificité à 35 % [IC95 % = 20-52]. Cependant, il convient de rester prudent dans l'interprétation de ces résultats car les trois tests différents n'ont pas été distingués.

Une seule étude individuelle reposant sur une méthode PCR vient compléter ces résultats (tableau 10) [EVANS2006] et présente des résultats comparables à ceux de la méta-analyse de Xu *et al.*

D'autre part, Xu *et al.* ont réalisé des tests statistiques afin de comparer les performances du test HC2® et des autres tests HPV à haut risque en triage des ASC-H et aucune différence statistique significative n'a été mise en évidence (résultats présentés dans le tableau 4 des annexes).

PERFORMANCES DU DOUBLE IMMUNO-MARQUAGE P16^{INK4A}/KI67 EN TRIAGE DES ASC-H

La méta-analyse de Xu *et al.* présente également les performances du double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 en triage des ASC-H (résultats présentés dans le tableau 4 des annexes) [XU2015]. Ces résultats reposent sur trois études de qualité modérée à bonne et mettent en évidence une sensibilité et une spécificité du double immuno-marquage de 94 % [IC95 % = 84-99] et 50 % [IC95 % = 27-74] respectivement. Ces performances n'étaient pas significativement différentes de celles du test HC2®.

Aucune donnée individuelle supplémentaire n'a été identifiée.

Tableau 8 : Suivi colposcopique de cytologie ASC-H

Référence	Type étude	Test de référence	Effectif total	Résultats			
				Critère	Sous-groupe	Effectif	Résultat
BONVICINO2007	étude rétrospective	histologie ou cytologie seule	260	diagnostic CIN 2+	suivi histologique	122	49 (40,1 %)
				nombre de biopsies nécessaires pour diagnostic CIN 2+	diagnostic CIN 2+	49	35 (72 %) à la 1ère ; 7 (14 %) à la 2ème ; 4 (8%) à la 3ème et 3 (6 %) à la 4ème
				nombre moyen de biopsies nécessaires pour diagnostic CIN 2+	diagnostic CIN 2+	49	1,53 (1-4)
				diagnostic carcinome invasif	toutes	260	0 (0 %)
LOPEZALEGRIA2014	étude prospective	au moins une colposcopie avec histologie si positive	92	diagnostic CIN 2/3	toutes	92	48 (52,2 %)
					colposcopie initiale +	76	45 (59,2 %)
					colposcopie initiale -	16	3 (18,8 %)
				diagnostic carcinome	toutes	92	8 (8,7 %)
					colposcopie initiale +	76	5 (6,6 %)
					colposcopie initiale -	16	3 (18,8 %)
SHERMAN2006A	essai clinique randomisé [1]	colposcopie + histologie	113	diagnostic CIN 2+	toutes	113	50 % [IC95% = 41-60]
					colpo sans traitement [2]	53	15 (28 %)
				diagnostic CIN 3+	toutes	113	30 % [IC95% = 22-39]
					colpo sans traitement [2]	53	9 (17 %)

[1] : réanalyse des ASC-US selon Bethesda 1991 désormais classés en ASC-H selon Bethesda 2001 ; [2] : résultat de colposcopie ne nécessitant pas de traitement (pas de lésion CIN 2+ détectée)

Tableau 9 : Performances de la colposcopie en triage des ASC-H

Référence	Type étude	Test de référence	Effectif	Résultats	
				Critère	Résultat
LOPEZALEGRIA2014	étude prospective	au moins une colposcopie	92	sensibilité	89,3 % [IC95% = 80,6-98,0]
				spécificité	27,8 % [IC95% = 14,6-41,0]
				VPP	65,8 % [IC95% = 55,1-76,5]
				VPN	62,5 % [IC95% = 38,8-86,2]
RAO2009	étude rétrospective	colposcopie + histologie	100	sensibilité	44 % [IC95% = np-np]
				spécificité	68 % [IC95% = np-np]
				VPP	58 % [IC95% = np-np]
				VPN	55 % [IC95% = np-np]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé

Tableau 10 : Performances des tests HPV en triage des ASC-H

Référence	Tests réalisés	Critère d'évaluation	Effectif	Résultats			
				Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
DONNEES POOLEES							
XU2015	HC2®	CIN 2+	19 études (1 000 femmes)	93 % [89-95]	45 % [41-50]	47 % [41-52]	92 % [91-94]
	autres tests	CIN 2+	4 études (nb femmes np)	96 % [88-100]	35 % [20-52]	np	np
DONNEES INDIVIDUELLES							
LIMAN2005[1]	HC2®	HSIL	48	100 % [100,0-100,0]	38 % [19,3-56,7]	58 % [42,3-73,7]	100 % [100,0-100,0]
SIDDIQUI2008A	HC2®	CIN 2+	100	71,1 % [59,9-80,3]	64,7 % [38,6-84,7]	90,8 % [80,3-96,2]	30,4 % [17,4-49,4]
SUNG2011	HC2®	HSIL+	137 (total)	87,8 % [82,2-93,4]	63,5 % [57,7-69,3]	73,9 % [64,7-83,1]	81,6 % [77,2-86,0]
YOU2010	HC2®	CIN 2+	144	98,0 % [94,1-101,9]	95,8 % [91,8-99,8]	92,3 % [85,1-99,5]	98,9 % [96,8-101,0]
EVANS2006	HPV HR par PCR	CIN 2/3	87	97,5 % [92,7-102,3]	24,0 % [11,7-36,3]	53,3 % [42,0-64,6]	91,7 % [76,1-107,3]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé; [1] : toutes les femmes n'ont pas eu de biopsie

Tableau 11 : Performances des tests HPV en triage des ASC-H selon l'âge des patientes

Référence	Tests réalisés	Critère d'évaluation	Effectif	Résultats			
				Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
BANDYOPADHYAY2008	HC2®	CIN 2/3	505 (total)	96,6 % [92,8-100,4]	58,6 % [53,9-63,3]	32,7 % [27,0-38,4]	98,8 % [97,4-100,2]
			361 (< 40 ans)	96,1 % [91,7-100,5]	54,0 % [48,2-59,8]	35,8 % [29,2-42,4]	98,1 % [96,0-100,2]
			144 (≥ 40 ans)	100,0 % [100,0-100,0]	68,4 % [60,5-76,3]	20,8 % [9,9-31,7]	100,0 % [100,0-100,0]
SUNG2011	HC2®	HSIL+	137 (total)	87,8 % [82,2-93,4]	63,5 % [57,7-69,3]	73,9 % [64,7-83,1]	81,6 % [77,2-86,0]
			41 (< 40 ans)	86,7 % [76,8-96,6]	63,6 % [48,9-78,3]	86,7 % [74,5-98,9]	63,6 % [51,0-76,2]
			96 (≥ 40 ans)	88,6 % [81,8-95,4]	63,5 % [57,2-69,8]	67,2 % [55,1-79,3]	86,8 % [82,6-91,0]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

6.1.2.1.3 Conclusions et niveaux de preuve

Les données de la littérature ne permettent pas de répondre directement à la question.

L'incidence de lésions CIN 2+ en cas de colposcopie normale après cytologie ASC-H se situe entre 28 % et 38 %. L'incidence de lésions CIN 2+ ou de carcinomes a été évaluée à 18 % environ (*niveau de preuve C*).

Aucune donnée ne renseigne sur les performances du test HPV après cytologie ASC-H et colposcopie normale et satisfaisante (*niveau de preuve D*). Néanmoins, les données existantes apportent des informations sur les performances du test HPV en triage des ASC-H (sans tenir compte d'une éventuelle colposcopie ultérieure). Dans ce cas, le test HC2® présente, pour les lésions CIN 2+, une sensibilité de 93 %, une spécificité de 45 %, une valeur prédictive positive de 47 % et une valeur prédictive négative de 92 % *(niveau de preuve B2)*. Les données relatives à l'évolution des performances selon l'âge sont insuffisantes (*niveau de preuve C*). Les performances d'autres tests HPV ou du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 ne sont pas significativement différentes de celles du test HC2® (*niveau de preuve C*).

6.1.2.1.4 Recommandations

Compte tenu du peu de données disponibles dans la littérature pour répondre à la question posée, les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur l'avis des experts.

En cas de cytologie ASC-H suivie d'une colposcopie satisfaisante (ZT1 ou ZT2) et normale, un test HPV **OU** une cytologie est recommandé(e) à 12 mois :

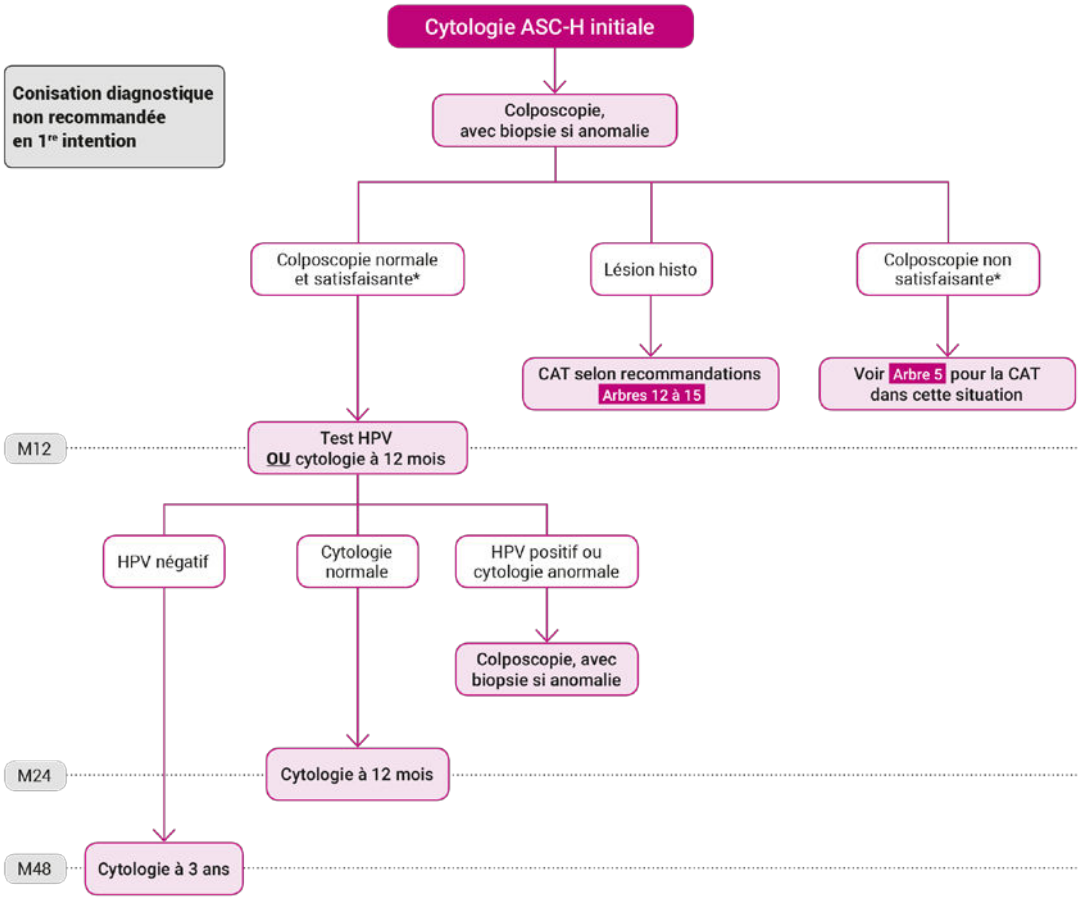
- si le test HPV est négatif, une cytologie est recommandée à 3 ans ;
- si la cytologie est normale, une nouvelle cytologie est recommandée à 12 mois ;
- si le test HPV est positif ou si la cytologie est anormale, une nouvelle colposcopie est recommandée avec prélèvement biopsique si une anomalie est identifiée.

Par ailleurs, il est rappelé qu'en cas de colposcopie satisfaisante (ZT1 ou ZT2) et normale ou non satisfaisante (ZT3), l'exploration du vagin doit être systématique.

6.1.2.2 Recommandations générales

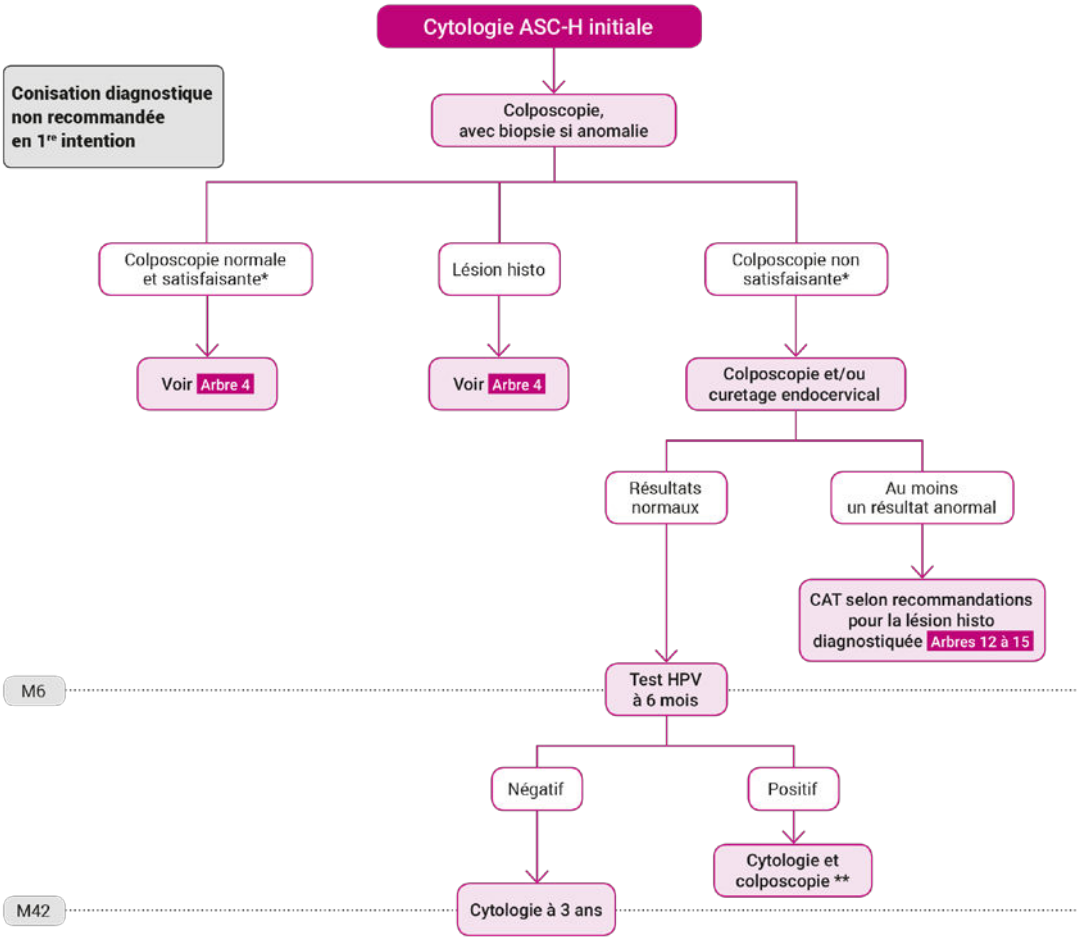
Compte tenu du peu de données disponibles dans la littérature, les recommandations ci-dessous s'appuient essentiellement sur l'avis des experts.

Arbre 4 : Cytologie ASC-H initiale (1) : conduite à tenir de première intention



Lésion histo = lésion histologique d'après biopsie.
* Il est rappelé qu'en cas de colposcopie satisfaisante (ZT1 ou ZT2) et normale ou non satisfaisante (ZT3), l'exploration du vagin doit être systématiquement réalisée.

Arbre 5 : Cytologie ASC-H initiale (2) : conduite à tenir après colposcopie non satisfaisante



Lésion histo = lésion histologique d'après biopsie.
* Il est rappelé qu'en cas de colposcopie satisfaisante (ZT1 ou ZT2) et normale ou non satisfaisante (ZT3), l'exploration du vagin doit être systématiquement réalisée.
** En cas de persistance d'anomalie cytologique et de colposcopie non satisfaisante, la conisation diagnostique peut être proposée.

6.1.3 Cytologie avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL)

6.1.3.1 Question 5 : Quelles sont les places respectives de la colposcopie, de la cytologie cervico-utérine, du test HPV et du double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 dans la conduite diagnostique des LSIL ?

6.1.3.1.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 200) ayant une cytologie avec lésion malpighienne intra-epithéliale de bas grade (LSIL).

Interventions prises en compte : colposcopie, cytologie cervico-utérine, tests HPV (HPV à haut risque sans spécification du génotype), double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67.

Critères de jugement : performances intrinsèques et extrinsèques.

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier 44 références.

À la lecture des textes intégraux, 31 articles ont été exclus pour les raisons suivantes :

- les résultats présentés ne distinguaient pas les cytologies LSIL des cytologies ASC-US (sur lesquelles les questions 1 à 3 portent plus précisément) ;
- les résultats présentés portaient uniquement sur des tests qui n'ont pas été jugés intéressants pour cette question (p16 seule, tests HPV PreTect^{TM} HPV Proofer, Cervista® 16/18 ou autres tests sur HPV 16 et/ou 18 seuls, seuils utilisés pour HC2® différents des autres publications rendant la comparaison impossible) ;
- les résultats présentés ne correspondaient pas aux critères de jugement retenus ;
- les résultats étaient inclus en totalité dans des méta-analyses plus récentes ;
- les résultats portaient sur un effectif de moins de 200 patientes ayant une cytologie LSIL initiale.

Il est à noter que trois études avaient été proposées par les experts du groupe de travail pour les données de performance de la colposcopie [CANTOR2008] [DAVIES2015] [MITCHELL1998]. Cependant ces études présentent des données sur tout type de cytologie initiale anormale et ne permettent donc pas de répondre à la question posée. Ces études n'ont par conséquent pas été incluses dans cette synthèse.

Le détail des exclusions est fourni dans le tableau ci-dessous :

Raison de l'exclusion	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Pas de distinction entre ASC-US et LSIL dans la présentation des résultats	15	[BUDAL2014] [CANTOR2008] [DAVIES2015] [DILLNER2011] [JAKOBSSON2012] [KILLEEN2014] [KOCKEN2012] [LI2015] [MITCHELL1998] [RIJKAART2010] [SIEBERS2014] [SPINILLO2014] [SZAREWSKI2012] [TROPE2012] [UIJTERWAAL2014]
Résultats uniquement sur des tests non retenus	2	[GUSTINUCCI2012] [ROELENS2012]
Aucun résultat sur critère pertinent et revue narrative de la littérature sans apport de résultats nouveaux	8	[CASTLE2005A] [CASTLE2011] [KISSER2015] [LIN2014] [LITTELL2011] [NUNEZTROCONIS2009] [SHERMAN2002] [ZHAO2010]
Résultats déjà présentés dans une méta-analyse plus récente	4	[CORREA2012] [DENTON2010] [KOLIOPOULOS2012] [RONCO2007]
Effectif < 200 patientes	2	[GUO2014] [REBOLJ2014]

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 13 références pour lesquelles une analyse critique a été réalisée :

Critère	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
PERFORMANCES D'UN TEST		
Cytologie répétée	1	[ARBYN2013]
Test HC2®	8	[ARBYN2012] [ARBYN2013] [ARBYN2013A] [BERGERON2015A] [LEVI2011] [MESHER2013] [SCHMIDT2011] [VERDOODT2013]
Autres tests HPV	6	[ARBYN2012] [ARBYN2013A] [GOLD2013] [MESHER2013] [WALDSTROM2013] [WENTZENSEN2012]
Double immuno-marquage	5	[BERGERON2015A] [SCHMIDT2011] [WALDSTROM2013] [WENTZENSEN2012] [ZIEMKE2014]
Colposcopie	1	[ASCUSLSILSTRIAGE2003A]
PERFORMANCES SELON L'AGE DES PATIENTES		
Cytologie répétée	0	
Test HC2®	4	[ARBYN2013] [BERGERON2015A] [LEVI2011] [SCHMIDT2011]
Autres tests HPV	1	[WALDSTROM2013]
Double immuno-marquage	4	[BERGERON2015A] [SCHMIDT2011] [WALDSTROM2013] [ZIEMKE2014]
Colposcopie	0	
COMPARAISON DES PERFORMANCES DE 2 TESTS AVEC TEST STATISTIQUE		
Cytologie répétée vs HC2®	2	[ARBYN2012] [ARBYN2013]
HC2® vs autre test HPV	2	[ARBYN2012] [ARBYN2013A]
Autre test HPV vs autre test HPV	0	
Double immuno-marquage vs HC2®	2	[BERGERON2015A] [SCHMIDT2011]
Les références en italique correspondent à des méta-analyses		

6.1.3.1.2 Synthèse des données de la littérature

Les résultats synthétisés ci-après reposent sur les performances des différents tests évalués en triage des lésions LSIL. De même que pour les lésions ASC-US, les performances considérées sont les performances intrinsèques (sensibilité et spécificité) et les performances extrinsèques (valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN)) pour lesquelles un rappel sur la signification et le mode de calcul est présenté dans les annexes. De même, un rappel sur l'interprétation des performances comparées est présenté dans les annexes. Il convient néanmoins de repréciser ici que les performances extrinsèques (VPP et VPN) doivent être interprétées avec prudence car elles dépendent de la prévalence de la pathologie étudiée dans la population d'étude. D'autre part, toutes les performances n'ont pas été évaluées dans chaque article. Lorsque les données le permettaient, les performances non présentées ont été recalculées à partir des chiffres fournis dans l'article et ceci est précisé dans le tableau 5 des annexes le cas échéant. C'est également le cas des intervalles de confiance associés.

Dans plusieurs articles, des résultats pour plusieurs critères d'évaluation (CIN 2+, CIN 3 ou CIN 3+) ont été présentés. Dans ce cas, et pour plus de clarté dans la présentation des résultats, il a été décidé de ne considérer et de ne présenter dans cette synthèse que les résultats de performances pour la détection des lésions CIN 2+, critère reconnu comme le plus pertinent par le groupe de travail. De même, les performances de la cytologie répétée ont parfois été calculées pour plusieurs seuils de détection (ASC-US+, LSIL + ou HSIL+). Seuls seront présentés les résultats pour un seuil de détection LSIL+, considéré comme le plus pertinent par le groupe de travail.

Les résultats ci-dessous s'appuient principalement sur trois méta-analyses récentes [ARBYN2012] [ARBYN2013] [ARBYN2013A]. Ces méta-analyses, de bonne qualité méthodologique, synthétisent les résultats d'une vingtaine d'études sur les performances de la cytologie répétée et des différents tests HPV. Une quatrième méta-analyse [VERDOODT2013] ne porte que sur les performances du test HC2® mais à partir d'études en partie différentes de celles des méta-analyse d'Arbyn *et al.*, c'est pourquoi elle a été conservée. A ces méta-analyses s'ajoutent plusieurs études individuelles récentes satisfaisant aux critères de sélection.

Enfin, les comparaisons de performances pour le même test selon différentes tranches d'âge n'ont pas été testées statistiquement, ce qui limite l'interprétation des potentielles différences. C'est également parfois le cas pour les comparaisons de performances entre plusieurs tests, nous nous sommes alors concentrés sur les comparaisons disponibles avec test statistique. Les résultats détaillés des études décrites dans cette partie sont présentés dans le tableau 5 des annexes.

PERFORMANCES ABSOLUES DES DIFFÉRENTES MÉTHODES DE TRIAGE DES LSIL

Dans un premier temps, il a été décidé de présenter les performances absolues des différentes méthodes disponibles en triage des LSIL. Ces données ont été complétées, quand l'information était disponible, par le taux de femmes adressées en colposcopie (généralement approximé par le taux de positivité du test) et le détail des performances selon l'âge des patientes.

Performances de la cytologie répétée (seuil LSIL+) dans le triage des LSIL

Une seule étude, une méta-analyse d'Arbyn *et al.*, a présenté des données de performances de la cytologie répétée dans le triage des LSIL [ARBYN2013]. Les résultats sont synthétisés dans le tableau 12.

- Taux de femmes adressées en colposcopie

Aucune donnée n'est disponible sur ce critère.

- Performances tous âges confondus

La méta-analyse d'Arbyn *et al.*, portant sur quatre études (1 300 femmes) rapporte une sensibilité de la cytologie répétée de 62,1 % [IC95 % = 32,1-84,3], et une spécificité de 66,9 % [IC95 % = 51,5-79,4] [ARBYN2013] (tableau 12).

- Influence de l'âge

Aucune donnée n'est disponible sur ce critère.

Performances du test HC2® en triage des LSIL

De même que pour la question 1 et le triage des cytologies ASC-US, il a été décidé de considérer le test HC2® à part compte tenu du fait qu'il est généralement pris comme référence pour l'évaluation des performances des autres méthodes. Les résultats des performances absolues du test HC2® sont synthétisés dans le tableau 13. Ces résultats se basent sur quatre méta-analyses [ARBYN2012] [ARBYN2013] [ARBYN2013A] et [VERDOODT2013] ainsi que sur quatre études individuelles [BERGERON2015A] [LEVI2011] [MESHER2013] [SCHMIDT2011].

- Taux de femmes adressées en colposcopie

D'après les études ayant présenté des résultats sur ce critère, le taux de positivité du test HC2® se situe entre 76,9 % et 86,7 %. Le taux de positivité rapporté dans la méta-analyse d'Arbyn *et al.* portant sur 24 études est 76,9 % [ARBYN 2012] [ARBYN2013], alors que les valeurs sont un peu plus élevées dans les études individuelles retenues (tableau 13). Il est à noter que deux études ont présenté le taux de positivité du test HC2® selon l'âge des patientes. Si dans la première, il est stable selon l'âge [BEGERON2015A], dans la seconde, il est beaucoup plus faible après 30 ans (25,9 %) qu'avant (92,3 %) [LEVI2011].

- Performances tous âges confondus

La sensibilité du test HC2® en triage des LSIL est homogène selon les différentes méta-analyses, et comprise entre 95,4 % [IC95 % = 94,0-96,53] (méta-analyse Cochrane regroupant 24 études) et 96,8 % [IC95 % = 94,1-99,6]. La spécificité de ce test est quant à elle comprise entre 21,4 % [IC95 % = 17,1-25,7] et 28,6 % [IC95 % = 21,7-36,6]. La méta-analyse Cochrane regroupant 24 études met en évidence une spécificité de 27,8 % [IC95 % = 23,8-32,1] (tableau 13).

La sensibilité et la spécificité mises en évidence dans les autres études individuelles sont cohérentes avec celles calculées dans la méta-analyse d'Arbyn *et al.* (considérée comme celle de référence ici) [ARBYN2012] [ARBYN2013]. La VPP est variable selon les études individuelles disponibles et est comprise entre 14,1 % [IC95 % = 11,7-16,5] et 37,0 % [IC95 % = 32,0-42,0]. Quant à la VPN, elle est élevée dans toutes les études individuelles, estimée à plus de 90 % (tableau 13).

- Influence de l'âge

Quatre études présentent des données selon l'âge avec un seuil à 30 ans pour toutes les études et également à 40 et 50 ans pour la méta-analyse d'Arbyn *et al.* portant sur trois études [ARBYN2013] [BERGERON2015A] [LEVI2011] [SCHMIDT2011].

D'après les résultats de la méta-analyse, la sensibilité du test HC2® en triage des LSIL est stable selon l'âge. En revanche, la spécificité augmente avec l'âge [ARBYN2013]. Les résultats des études individuelles sont cohérents avec ceux de cette méta-analyse [BERGERON2015A] [LEVI2011] [SCHMIDT2011] (tableau 13). Cependant, ces différences potentielles n'ont pas été testées statistiquement.

Performances des tests HPV non HC2® en triage des LSIL

Plusieurs tests HPV non HC2® ont également été évalués : Real Time HR HPV, Amplicor® HPV, BD Oncoclarity™ HPV, Cervista® HPV HR, Cobas® 4800, Linear Array®, PapilloCheck® et Aptima® HPV (test ARN alors que les autres sont des tests à ADN). Un tableau résumant les caractéristiques des tests HPV considérés dans cette synthèse de la littérature est présenté dans le document « Critères de qualité des tests réalisés ». Les résultats des performances s'appuient en premier lieu sur les méta-analyses déjà citées [ARBYN2012] [ARBYN2013A] ainsi que sur quelques études individuelles complémentaires [GOLD2013] [MESHER2013] [WALDSTROM2013] [WENTZENSEN2012]. Les résultats sont présentés dans le tableau 14.

- Taux de femmes adressées en colposcopie

Ce taux est variable selon les études mais relativement similaire pour tous les tests considérés, compris entre 69,1 % et 81,9 % (tableau 14).

- Performances tous âges confondus

La sensibilité est cohérente pour la quasi-totalité des tests HPV considérés et estimée à plus de 90 % (comprise entre 91,0 % et 99,0 %) (tableau 14).

Concernant la spécificité, elle est de l'ordre de 20 % à 30 % pour les tests Real Time HR HPV, Amplicor® HPV, BD Oncoclarity™ HPV, Cobas® 4800, Linear Array® et PapilloCheck®. Le test Cervista® HPV HR présente une spécificité de 47,6 % d'après la méta-analyse d'Arbyn *et al.*, cependant ce résultat ne repose que sur une seule étude. Enfin, le test Aptima® HPV présente une spécificité un peu plus élevée, comprise entre 30 % et 45 % (tableau 14).

Les VPP et VPN n'ont été estimées que dans les études individuelles, les résultats disponibles ne concernent donc pour chaque test que très peu d'études et doivent être interprétés avec précaution. La VPP est variable selon les études et selon les tests. Elle est de l'ordre de 14 % à 40 %, mais plus souvent comprise entre 20 % et 25 % (Real Time HR HPV, BD Oncoclarity™ HPV, Cobas® 4800 et Aptima® HPV) (tableau 14).

Enfin, tous les tests présentent une VPN cohérente, de plus de 90 % (tableau 14).

- Influence de l'âge

Seule une étude a présenté des résultats selon l'âge des patientes, Waldstrom *et al.* pour le test Aptima® HPV [WALDSTROM2013] (tableau 14).

D'après Waldstrom *et al.*, la spécificité du test Aptima® HPV augmente avec l'âge. En revanche, la sensibilité, la VPP et la VPN de ce test semblent stables selon l'âge. Cependant, il est à noter qu'aucun test statistique de ces potentielles différences n'a été réalisé [WALDSTROM2013].

Performances du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 en triage des LSIL

L'immuno-marquage $p16^{INK4A}$ isolé n'a pas d'application clinique et n'a par conséquent pas été retenu dans cette synthèse. Les performances du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 ont été évaluées dans cinq études individuelles [BERGERON2015A] [SCHMIDT2011] [WALDSTROM2013] [WENTZENSEN2012] [ZIEMKE2014]. Les résultats sont synthétisés dans le tableau 15.

- Taux de femmes adressées en colposcopie

D'après les résultats de ces cinq études, entre 40,4 % et 57,8 % (et plus de 52 % dans quatre études sur cinq) des patientes incluses ont un test de double immuno-marquage positif (tableau 15).

- Performances tous âges confondus

Les résultats des cinq études prises en compte sont plutôt cohérents concernant la sensibilité du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67, qui est comprise entre 85,7 % [IC95 % = 74,6-93,3] et 94,2 % [IC95 % = 88,8-97,4]. Les résultats sont également cohérents concernant la VPN, qui est estimée à plus de 90 % dans toutes les études.

Les résultats concernant la spécificité sont plus variables et sont compris entre 51,3 % [IC95 % = 46,2-56,4] et 74,5 % [IC95 % = 67,8-83,0].

Les résultats concernant la VPP sont également assez variables, deux études mettant en évidence une VPP de l'ordre de 25 à 30 %, et les trois autres mettant en évidence une VPP de plus de 50 % (tableau 15).

- Influence de l'âge

Quatre études présentent des résultats selon l'âge, avec un seuil à 30 ans [BERGERON2015A] [SCHMIDT2011] [WALDSTROM2013] [ZIEMKE2014] (Tableau 15).

Les résultats présentés sont plutôt cohérents pour la spécificité et la VPN, et mettent en évidence une augmentation de la spécificité avec l'âge ainsi qu'une stabilité de la VPN.

Les résultats concernant la sensibilité et la VPP sont plus contrastés. Deux études mettent en évidence une stabilité de la sensibilité [BERGERON2015A] [WALDSTROM2013] alors que les deux autres mettent en évidence une légère diminution de la sensibilité avec l'âge [SCHMIDT2011] [ZIEMKE2014]. Concernant la VPP, deux études rapportent une augmentation de ce critère avec l'âge [BERGERON2015A] [ZIEMKE2014] alors que les deux autres rapportent une diminution de la VPP avec l'âge [SCHMIDT2011] [WALDSTROM2013].

Cependant, aucun test statistique sur ces potentielles différences n'a été réalisé.

Performances de la colposcopie en triage des LSIL

Très peu d'études présentent des données de performances de la colposcopie en triage des LSIL spécifiquement, c'est pourquoi il a été décidé de conserver les résultats issus de l'essai ALTS, spécifiquement dans la détection de lésions CIN 3+ [ASCUSLSILTRIAGE2003]. Les résultats de cette étude sur ce critère sont présentés dans le tableau 5 des annexes.

- Performances tous âges confondus

D'après les résultats de l'essai randomisé ALTS, et plus spécifiquement sur les 673 femmes avec cytologie LSIL du bras colposcopie immédiate, la sensibilité de la colposcopie pour détecter les lésions CIN 3+ est estimée à 55,9 % [IC95 % = 45,7-65,7] [ASCUSLSILTRIAGE2003] (tableau 5 des annexes).

- Influence de l'âge

Aucune donnée n'est disponible sur ce critère.

PERFORMANCES COMPARÉES 2 À 2 DES DIFFÉRENTES MÉTHODES DE TRIAGE DES LSIL

Les résultats présentés dans cette partie concerneront uniquement les études ayant réalisé des tests statistiques de comparaison des performances des différentes méthodes de triage des LSIL. Il est à noter que toutes les méthodes (cytologie répétée, test HPV autres que HC2® et double immuno-marquage) ont été comparées au test HC2®.

Test HC2® *versus* cytologie répétée

- Tous âges confondus

Les résultats de la méta-analyse d'Arbyn *et al.* sont les seuls disponibles sur ce critère et sont synthétisés dans le tableau 16. D'après cette méta-analyse portant sur quatre études (test HC2® par rapport à cytologie au seuil LSIL+ pour rappel), la sensibilité du test HC2® est significativement supérieure à celle de la cytologie répétée (sensibilité relative = 1,55 [IC95 % = 1,02-2,36]) alors que la spécificité du test HC2® est significativement inférieure à celle de la cytologie répétée (spécificité relative = 0,642 [IC95 % = 0,32-0,55]) [ARBYN2012] [ARBYN2013].

- Influence de l'âge

Aucune donnée n'est disponible sur ce critère.

Test HC2® *versus* autres test HPV

Les données de comparaisons statistiques entre test HC2® et autres tests HPV sont uniquement disponibles dans les méta-analyses d'Arbyn *et al.* [ARBYN2012] [ARBYN2013A]. Les résultats sont présentés dans le tableau 17.

- Tous âges confondus

Tout d'abord, il est à noter que tous les tests statistiques réalisés visaient à comparer les performances des tests HPV non HC2® au test HC2®, et non à comparer ces tests entre eux. Cependant, il a été souligné précédemment que tous ces tests présentaient des valeurs de performances absolues très proches sauf peut-être le test Aptima® HPV pour la spécificité.

D'après les résultats des différentes études prises en compte, les sensibilités de tous les tests considérés (Real Time HR HPV, Amplicor® HPV, Linear Array®, PapilloCheck® et Aptima® HPV) ne sont pas significativement différentes de celle du test HC2® (tableau 17).

Concernant les spécificités, les résultats sont plus contrastés :

- Les spécificités des tests Real Time HR HPV, Linear Array® et PapilloCheck® ne sont pas statistiquement différentes de celle du test HC2®.
- La spécificité du test Amplicor® HPV est significativement inférieure à celle du test HC2®.
- La spécificité du test Aptima® HPV est significativement supérieure à celle du test HC2®.

Aucune donnée de comparaison des VPP et VPN n'est disponible

- Influence de l'âge

Aucune donnée n'est disponible sur ce critère.

Test HC2® *versus* double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67

Deux études présentent des résultats de comparaison des performances du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 à celles du test HC2® [BERGERON2015A] [SCHMIDT2011]. Les résultats de ces comparaisons sont synthétisés dans le tableau 18.

- Tous âges confondus

Les résultats de ces deux études sont divergents à propos de la sensibilité, la première étude mettant en évidence une sensibilité significativement plus élevée du test HC2® par rapport au double immuno-marquage [BERGERON2015A] alors que dans la seconde, les sensibilités des deux

méthodes sont équivalentes [SCHMIDT2011]. En revanche, les résultats sont cohérents concernant la spécificité : celle du double immuno-marquage est significativement supérieure à celle du test HC2® ($p < 0,001$ dans les deux études) [BERGERON2015A] [SCHMIDT2011] (tableau 18).

- Influence de l'âge

D'après les deux études considérées, les résultats décrits dans le paragraphe précédent sont similaires pour les deux tranches d'âge considérées (seuil de 30 ans) [BERGERON2015A] [SCHMIDT2011] (tableau 18).

Autres comparaisons

- Colposcopie *versus* test HC2®

Aucune donnée n'est disponible sur ce critère.

- Comparaison de la cytologie répétée, des tests HPV autres que HC2® ou du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 à une autre méthode que HC2®

Aucun test statistique n'a été réalisé afin de comparer les performances des méthodes de triage considérées à un autre test que le test HC2®.

Tableau 12 : Performances absolues de la cytologie répétée dans le triage des LSIL

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats				
				Taux de positivité	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
DONNEES POOLEES								
ARBYN2013	CIN 2+	toutes	4 études (1 300 femmes)	np	62,1 % [33,4-84,3]	66,9 % [51,5-79,4]	np	np

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé

Tableau 13 : Performances absolues du test HC2® dans le triage des LSIL

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats				
				Taux de positivité	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
DONNEES POOLEES								
ARBYN2012, ARBYN2013	CIN 2+	toutes	24 études (9 983 femmes)	76,9 %	95,4 % [94,0-96,5]	27,8 % [23,8-32,1]	np	np
		< 30 ans	3 études (1 363 femmes)	np	96,2 % [93,4-97,8]	18,0 % [15,6-20,6]	np	np
		30-39 ans	3 études (2 915 femmes)	np	96,5 % [94,6-97,7]	27,9 % [12,9-50,5]	np	np
		40-49 ans	3 études (1 666 femmes)	np	95,4 % [91,6-97,5]	40,3 % [21,4-62,5]	np	np
		≥ 50 ans	3 études (801 femmes)	np	95,0 % [85,9-98,3]	43,7 % [24,4-65,2]	np	np
ARBYN2013A	CIN 2+	toutes	np	np	95,5 % [91,1-97,8]	28,6 % [21,7-36,6]	np	np
VERDOODT2013	CIN 2+	toutes	5 études (nb femmes np)	np	96,8 % [94,1-99,6]	21,4 % [17,1-25,7]	np	np
DONNEES INDIVIDUELLES								
BERGERON2015A	CIN 2+	toutes	384	86,7 %	98,4 % [91,5-100,0]	15,6 % [11,8-20,0]	18,6 %	98,0 %
		< 30 ans	172	89,5 %	96,2 % [80,4-99,9]	11,6 % [6,9-18,0]	16,2 %	94,4 %
		≥ 30 ans	212	84,4 %	100,0 % [90,5-100,0]	18,9 % [13,4-25,5]	20,7 %	100,0 %
LEVI2011	CIN 2+	toutes	979	83,0 %	98,3 % [95,9-100,0]	19,0 % [16,4-21,6]	14,1 % [11,7-16,5]	98,8 % [97,1-100,0]
		< 30 ans	485	92,3 %	98,5 % [95,6-101,4]	8,9 % [6,1-11,6]	14,8 % [11,5-18,1]	97,3 % [92,3-102,5]
		≥ 30 ans	494	25,9 %	98,0 % [94,1-101,9]	28,6 % [24,4-32,8]	13,4 % [9,9-16,9]	99,2 % [97,7-100,7]
MESHER2013	CIN 2+	toutes	920	82,7 %	95,7 % [92,6-98,8]	20,1 % [17,2-22,9]	20,5 % [17,6-23,4]	95,6 % [92,4-98,8]
SCHMIDT2011	CIN 2+	toutes	415	86,0 %	96,4 % [91,7-98,8]	19,1 % [14,6-24,2]	37,0 % [32,0-42,0]	91,4 % [84,2-98,6]
		< 30 ans	142	np	94,5 % [84,9-98,9]	17,2 % [10,0-26,8]	41,9 % [33,3-50,6]	83,3 % [66,1-100,6]
		≥ 30 ans	273	np	97,6 % [91,5-99,7]	19,9 % [14,5-26,3]	34,3 % [28,2-40,4]	95,0 % [88,2-101,8]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé

Tableau 14 : Performances absolues des tests HPV autres que HC2® dans le triage de LSIL

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats				
				Taux de positivité	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
Real Time HR HPV								
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	3 études	np	96,5 % [93,6-99,4]	31,9 % [18,6-45,3]	np	np
MESHER2013	CIN 2+	toutes	896	75,2 %	94,5 % [91,0-98,0]	29,1 % [25,8-32,3]	22,8 % [19,7-26,0]	95,9 % [93,4-98,5]
Amplicor® HPV								
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	3 études	np	93,9 % [84,3-100,0]	28,4 % [16,8-39,9]	np	np
BD Oncoclarity™ HPV								
MESHER2013	CIN 2+	toutes	486	80,2 %	93,7 % [88,8-98,6]	23,0 % [18,8-27,2]	22,8 % [18,7-27,0]	93,8 % [88,9-98,6]
Cervista® HPV HR								
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	1 étude	np	96,8 % [94,0-99,6]	47,6 % [40,6-52,8]	np	np
GOLD2013	CIN 2+	toutes	297	80,1 %	100,0 % [91,4-100,0]	20,3 % [16,1-25,1]	14,4 % [10,8-18,9]	100,0 % [94,2-100,0]
Cobas® 4800								
MESHER2013	CIN 2+	toutes	486	81,9 %	94,7 % [90,2-99,2]	21,2 % [17,2-25,3]	22,6 % [18,5-26,7]	94,3 % [89,5-99,2]
Linear Array®								
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	6 études	np	99,0 % [97,7-100,0]	28,1 % [22,5-33,6]	np	np
WENTZENSEN2012	CIN 2+	toutes	264	74,1 %	92,2 % [84,1-96,5]	35,3 % [28,3-42,9]	42,6 % [35,6-49,8]	89,7 % [79,3-95,4]
PapilloCheck®								
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	2 études	np	94,6 % [79,4-100,0]	32,1 % [19,9-44,4]	np	np

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats				
				Taux de positivité	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
Aptima® HPV								
ARBYN2012, ARBYN2013A	CIN 2+	toutes	7 études	np	91,0 % [85,2-94,7]	42,5 % [33,3-52,3]	np	np
MESHER2013	CIN 2+	toutes	939	72,9 %	93,3 % [89,5-97,1]	31,4 % [28,1-34,7]	22,5 % [19,4-25,6]	95,7 % [93,2-98,2]
		toutes	469	69,1 %	92,0 % [84,1-96,7]	36,1 % [31,3-41,2]	24,7 % [20,1-29,8]	95,2 % [90,3-98,0]
WALDSTROM2013	CIN 2+	< 30 ans	219	np	93,6 % [82,5-98,7]	24,4 % [18,2-31,5]	25,3 % [19,0-32,4]	93,3 % [81,7-98,6]
		≥ 30 ans	250	np	90,0 % [76,3-97,2]	45,7 % [38,8-52,7]	24,0 % [17,4-31,7]	96,0 % [90,1-98,9]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé ; en italique : méta-analyses, le nombre de patientes pour chaque analyse n'est pas précisé

Tableau 15 : Performances absolues du double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 dans le triage des LSIL

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats				
				Taux de positivité	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
DONNEES INDIVIDUELLES								
BERGERON2015A	CIN 2+	toutes	384	53,1 %	85,7 % [74,6-93,3]	53,3 % [47,6-58,8]	26,5 %	95,0 %
		< 30 ans	172	55,2 %	84,6 % [65,1-95,6]	50,0 % [41,6-58,4]	23,2 %	94,8 %
		≥ 30 ans	212	51,4 %	86,5 % [71,2-95,5]	56,0 % [48,3-63,5]	29,4 %	95,1 %
SCHMIDT2011	CIN 2+	toutes	415	52,5 %	94,2 % [88,8-97,4]	68,0 % [62,2-73,4]	59,2 % [52,6-65,7]	95,9 % [93,2-98,7]
		< 30 ans	142	np	96,4 % [87,5-99,6]	62,1 % [51,0-72,3]	61,6 % [51,4-71,9]	96,4 % [91,6-101,3]
		≥ 30 ans	273	np	92,7 % [84,8-97,3]	70,7 % [63,7-77,0]	55,3 % [46,8-63,8]	95,7 % [92,4-99,1]
WALSTROM2013	CIN 2+	toutes	469	56,1 %	88,5 % [79,9-94,4]	51,3 % [46,2-56,4]	29,3 % [23,9-35,2]	95,2 % [91,3-97,7]
		< 30 ans	219	np	89,4 % [76,9-96,5]	46,5 % [38,9-54,3]	31,3 % [23,6-33,9]	94,1 % [86,8-98,1]
		≥ 30 ans	250	np	87,5 % [73,2-95,8]	55,2 % [48,2-62,1]	27,1 % [19,7-35,7]	95,9 % [90,6-98,6]
WENTZENSEN2012	CIN 2+	toutes	264	57,8 %	86,8 % [77,7-92,7]	57,6 % [49,8-65,0]	52,0 % [43,8-60,1]	89,2 % [81,5-94,0]
ZIEMKE2014	CIN 2+	toutes	260	40,4 %	90,0 % [78,8-95,9]	74,5 % [67,8-83,0]	51,4 % [41,5-61,2]	96,1 % [91,4-98,4]
		< 30 ans	116	np	92,6 % [74,2-98,7]	61,8 % [50,8-71,7]	42,4 % [29,8-55,9]	96,5 % [86,8-99,4]
		≥ 30 ans	144	np	87,9 % [70,9-96,0]	84,7 % [76,3-90,6]	63,0 % [47,5-76,4]	95,9 % [89,3-98,7]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé

Tableau 16 : Performances comparées entre cytologie répétée et test HC2® dans le triage des LSIL

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats (HC2® vs cytologie répétée)			
				Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
DONNEES POOLEES							
ARBYN2012, ARBYN2013	CIN 2+	toutes	4 études (nb femmes np)	1,55 [1,02-2,36]	0,42 [0,32-0,55]	np	np

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé

Tableau 17 : Performances comparées entre HC2® et autres tests HPV dans le triage des LSIL

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats (HPV vs HC2®)			
				Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
Real Time HR HPV							
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	3 études	0,97 [0,94-1,00]	1,23 [0,96-1,58]	np	np
Amplicor® HPV							
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	2 études	0,98 [0,90-1,07]	0,80 [0,65-0,98]	np	np
Linear Array®							
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	5 études	1,00 [0,96-1,04]	1,03 [0,84-1,26]	np	np
PapilloCheck®							
ARBYN2012	CIN 2+	toutes	2 études	1,05 [0,93-1,19]	0,90 [0,54-1,51]	np	np
Aptima® HPV							
ARBYN2012, ARBYN2013A	CIN 2+	toutes	7 études	0,96 [0,92-1,03]	1,37 [1,22-1,54]	np	np

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé; en italique : les méta-analyses, le nombre de patientes pour chaque analyse n'est pas précisé

Tableau 18 : Performances comparées entre double immuno-marquage p16^{INK4A}/Ki67 et test HC2® dans le triage des LSIL

Référence	Critère d'évaluation	Tranche d'âge	Effectif	Résultats (double immuno-marquage vs HC2®)			
				Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
DONNEES INDIVIDUELLES							
BERGERON2015A	CIN 2+	toutes	384	85,7 % vs 98,4 % ; p = 0,005	53,3 % vs 15,6 % ; p < 0,001	np	np
		< 30 ans	172	84,6 % vs 96,2 % ; p = 0,084	50,0 % vs 11,6 % ; p < 0,001	np	np
		≥ 30 ans	212	86,5 % vs 100,0 % ; p = 0,026	56,0 % vs 18,9 % ; p < 0,001	np	np
SCHMIDT2011	CIN 2+	toutes	415	94,2 % vs 96,4 % : p = 0,37	68,0 % vs 19,1 % : p < 0,001	np	np
		< 30 ans	142	96,4 % vs 94,5 % : p = 0,66	62,1 % vs 17,2 % : p < 0,001	np	np
		≥ 30 ans	273	92,7 % vs 97,6 % : p = 0,10	70,7 % vs 19,9 % : p < 0,001	np	np

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; np : non précisé ; na : non applicable

6.1.3.1.3 Conclusions et niveaux de preuve

Ces conclusions concernent les performances des tests pour la détection des lésions CIN 2+ (sauf CIN 3+ pour la colposcopie).

PERFORMANCES ABSOLUES

Cytologie répétée

Une cytologie répétée après 3 mois avec un seuil LSIL+ présente une sensibilité de 62,1 % et une spécificité de 66,9 % (*niveau de preuve B1*).

Virologie

Les différents tests HPV disponibles répondant aux critères de qualité clinique présentent une sensibilité comprise entre 93,9 % et 99,0 % et une spécificité comprise entre 27,8 % et 46,7 % (*niveau de preuve B1*). La VPP est de l'ordre de 22 % et la VPN supérieure à 95 % (*niveau de preuve B2*).

La spécificité augmente avec l'âge ; elle varie entre 18,0 % et 40,3 % avant 50 ans et est de l'ordre de 43,7 % après 50 ans. La sensibilité est stable selon l'âge (*niveau de preuve C*).

Immunocytochimie

L'immuno-marquage $p16^{INK4A}$ isolé n'a pas d'application clinique. Le double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 réalisé sur cytologie en milieu liquide présente une sensibilité comprise entre 85,7 % et 94,2 % et une spécificité comprise entre 51,3 % et 74,5 % (*niveau de preuve B2*). La VPP est comprise entre 25 % et 50 %, et la VPN est estimée à plus de 90 % (*niveau de preuve B2*). Les performances de la VPP ne varient pas selon l'âge, alors que la spécificité augmente avec l'âge (*niveau de preuve C*). Les données ne permettent pas de conclure sur l'évolution de la sensibilité et de la VPN avec l'âge (*niveau de preuve C*).

Colposcopie

La colposcopie présente une sensibilité de 55,9 % pour la détection des lésions CIN 3+ (*niveau de preuve C*).

PERFORMANCES COMPARÉES

Les différents tests HPV disponibles présentent des sensibilités comparables, en revanche, quelques différences apparaissent en termes de spécificité (*niveau de preuve B2*). Certains tests (notamment le test Aptima® HPV) présentent un intérêt particulier car ils présentent une meilleure spécificité que HC2® sans pour autant dégrader la sensibilité (*niveau de preuve B2*).

Les comparaisons statistiques entre les méthodes de triage des LSIL ne sont disponibles que pour les critères de sensibilité et spécificité.

Virologie *versus* cytologie répétée

Le test HC2® est significativement plus sensible mais moins spécifique que la cytologie répétée (*niveau de preuve B1*). Il n'existe pas de données comparant la cytologie répétée aux autres tests HPV, ni de données relatives à l'évolution des performances comparées de ces deux tests selon l'âge des patientes (*niveau de preuve D*).

Virologie *versus* immunocytochimie

Les données disponibles ne permettent pas de hiérarchiser les sensibilités du double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 réalisé sur cytologie en milieu liquide et le test HC2® (*niveau de preuve C)*. En revanche, le double immuno-marquage s'avère plus spécifique que le test HC2® (*niveau de preuve C*). Ces comparaisons sont inchangées quel que soit l'âge des patientes (*niveau de preuve C)*. Il n'existe pas de données comparant le double immuno-marquage aux autres tests HPV (*niveau de preuve D)*.

Test HPV *versus* colposcopie

Aucune donnée n'est disponible sur ce critère (*niveau de preuve D*).

6.1.3.1.4 Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

En cas de cytologie LSIL, le test HPV n'est pas recommandé en première intention.

Il est recommandé de réaliser une colposcopie en première intention.

Si le frottis initial a été réalisé en milieu liquide, un double immuno-marquage $p16^{INK4A}$/Ki67 réflexe peut être proposé.

En cas d'impossibilité de réaliser une colposcopie ou un double immuno-marquage, une cytologie peut être proposée à 12 mois, avec contrôle à 24 mois. Dès la 2ème anomalie à la cytologie, la colposcopie devient indispensable.

6.1.3.2 Question 6 : Après une colposcopie satisfaisante et normale ou non satisfaisante (jonction pavimento-cylindrique non vue) réalisée après une cytologie LSIL, la réalisation à 12 mois d'un test HPV a-t-elle un intérêt par rapport à une cytologie de contrôle seule ?

6.1.3.2.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 200) ayant une cytologie avec lésion malpighienne intra-epitheliale de bas grade (LSIL) avec colposcopie normale ou non satisfaisante.

Interventions prises en compte : colposcopie, tests HPV.

Critères de jugement : performances intrinsèques et extrinsèques.

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier une référence qui a été incluse dans la synthèse de la littérature.

Critère	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Suivi de patientes	1	[COX2003A]

6.1.3.2.2 Synthèse des données de la littérature

Aucune donnée ne permet de répondre précisément à la question posée ; la seule étude retenue permet d'avoir quelques éléments d'informations de suivi de patientes ayant eu une cytologie LSIL suivie d'une colposcopie normale [COX2003A]. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 6 des annexes.

D'après les résultats de l'étude de Cox *et al.*, se basant sur les bras colposcopie immédiate et triage par test HPV de l'essai randomisé ALTS, les femmes présentant une cytologie LSIL étaient 8,3 % à être diagnostiquées d'une lésion CIN 2/3 dans les 2 ans si elle avaient une colposcopie et une biopsie normales. Elles étaient de 13,6 % en cas de biopsie normale et 13,4 % en cas de biopsie CIN 1 [COX2003A].

6.1.3.2.3 Conclusions et niveaux de preuve

Il n'y a pas de données de la littérature répondant directement à cette question.

Le risque de lésions CIN 2/3 à 2 ans après une cytologie LSIL et une colposcopie normale est de 8,3 % *(niveau de preuve C)*.

6.1.3.2.4 Recommandations

Compte tenu du peu de données disponibles dans la littérature, les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur l'avis des experts.

Après une cytologie LSIL suivie d'une colposcopie satisfaisante (ZT1 ou ZT2) et normale, un test HPV **OU** une cytologie est recommandé(e) à 12 mois :

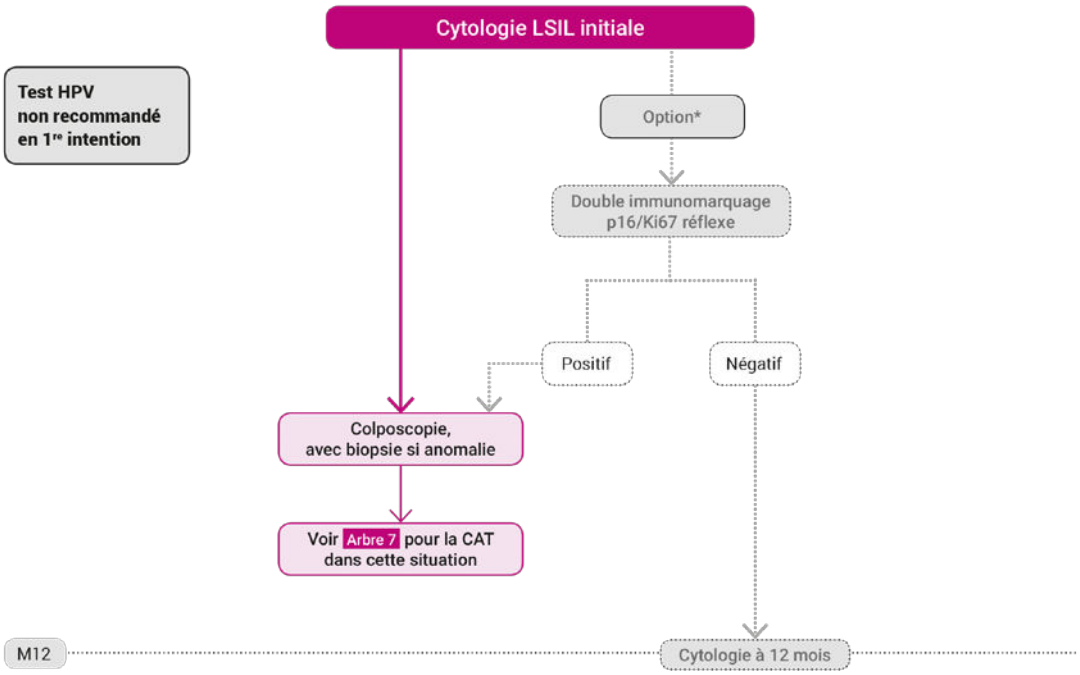
- si le test HPV est négatif, une cytologie est recommandée à 3 ans ;
- si la cytologie est normale, une nouvelle cytologie est recommandée à 12 mois ;
- si le test HPV est positif ou si la cytologie est anormale, une nouvelle colposcopie est recommandée avec prélèvement biopsique si une anomalie est identifiée.

Après une cytologie LSIL suivie d'une colposcopie non satisfaisante (ZT3), un contrôle colposcopique après préparation et/ou un curetage de l'endocol (en dehors de la grossesse) peuvent être proposés. Une conisation diagnostique de première intention n'est pas recommandée.

6.1.3.3 Recommandations générales

Les recommandations qui suivent s'appuient sur les données de la littérature pour la hiérarchisation des options initiales de la conduite diagnostique, et sur l'avis des experts pour les modalités de surveillance ultérieures.

Arbre 6 : Cytologie LSIL initiale (1) : conduite à tenir en première intention

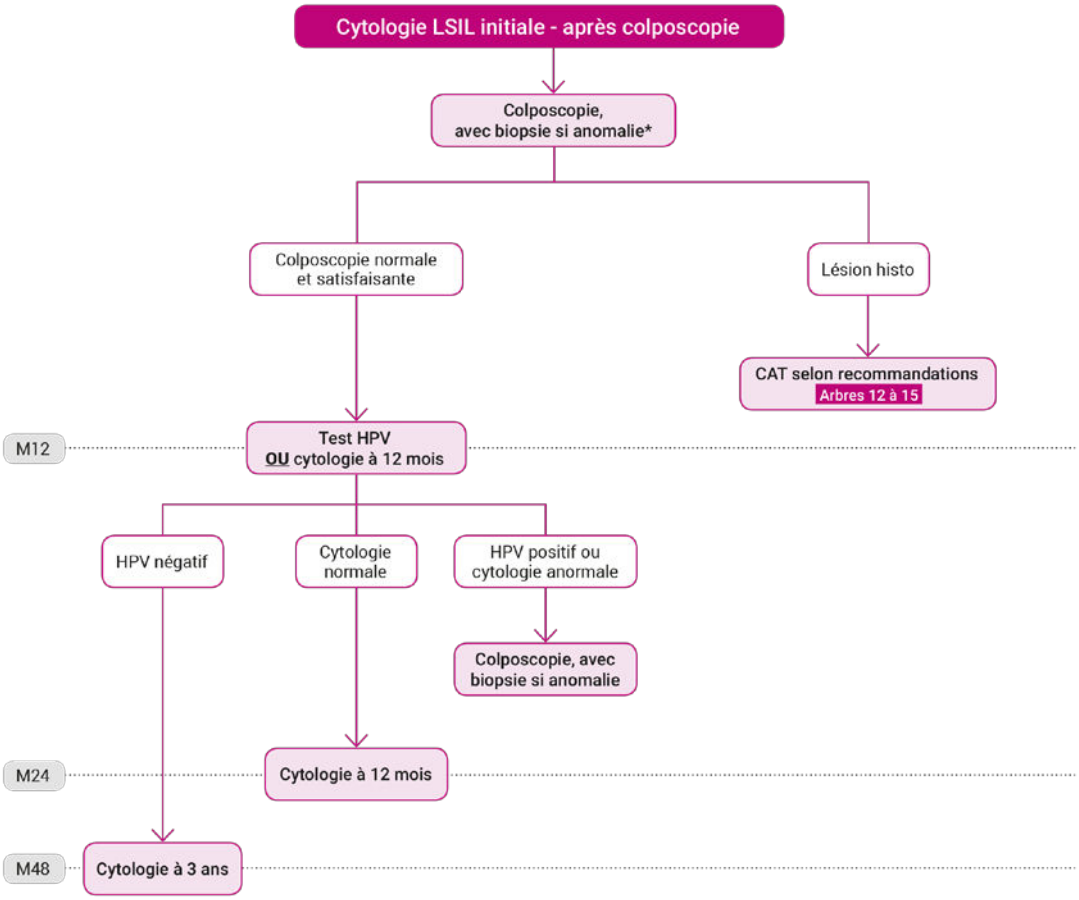


En cas d'impossibilité de réaliser une colposcopie ou un double immunomarquage, une cytologie peut être proposée à 12 mois, avec contrôle à 24 mois.

Dès la deuxième anomalie à la cytologie, la colposcopie devient indispensable.

* Possible uniquement si frottis initial en milieu liquide.

Arbre 7 : Cytologie LSIL initiale (2) : conduite à tenir à partir de la colposcopie



Lésion histo = lésion histologique d'après biopsie.
* Si la colposcopie est non satisfaisante (ZT3), un contrôle colposcopique après préparation et/ou un curetage de l'endocol doivent être proposés (en dehors de la grossesse).
Une conisation diagnostique de première intention n'est pas recommandée.

6.1.4 Cytologie avec anomalies des cellules glandulaires (AGC)

6.1.4.1 Question 7 : La réalisation d'un test HPV est-elle utile pour compléter le bilan exploratoire d'une cytologie avec AGC lorsque ce bilan est normal ?

6.1.4.1.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 40) ayant une cytologie avec anomalies des cellules glandulaires (AGC).

Interventions prises en compte : test HPV.

Critères de jugement : performances intrinsèques et extrinsèques.

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier dix références.

À la lecture des textes intégraux, il s'est avéré que pour quatre d'entre elles [DEOLIVEIRA2006] [DERCHAIN2004] [SAQI2006] [SCHNATZ2009], les résultats présentés ont été intégrés en totalité dans la méta-analyse de Sharpless *et al.* [SHARPLESS2009]. Une autre étude [CROTHERS2015] a été exclue car moins de 40 patientes avaient un statut HPV connu. Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final cinq références pour lesquelles une analyse critique a été réalisée.

Critère	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
TEST HPV	5	[CASTLE2010C] [LIAO2011] [SHARPLESS2009] [ZEFERINO2011] [ZHAO2010B]

6.1.4.1.2 Synthèse des données de la littérature

Aucun article ne permet de répondre directement à la question posée. Néanmoins, quelques études ont évalué les performances des tests HPV en triage des AGC (sans toutefois se placer dans le cas d'un bilan exploratoire normal, la définition du bilan normal n'étant par ailleurs pas forcément standardisée selon les études). Les résultats détaillés de chacune des études analysées sont présentés dans le tableau 7 des annexes. D'un point de vue méthodologique général, les performances des tests HPV dans les études individuelles ne sont pas présentées dans les articles. Elles ont été calculées à partir des chiffres fournis de prévalence de lésions et d'infection HPV.

PERFORMANCES DES TESTS HPV EN TRIAGE DES AGC SUR TOUT TYPE DE LÉSIONS

Les résultats synthétiques des études ayant présenté des résultats sur ce critère sont disponibles dans le tableau 19.

Données poolées

Sharpless *et al.* présentent les performances poolées du test HC2® à partir de sept études regroupant un total de 661 cas de cytologie AGC seules (dans 88 % des cas, l'histologie était le test de référence) [SHARPLESS2009]. Sharpless *et al.* ont mis en évidence une sensibilité de 90,4 % [IC95 % = 84,2-94,8], une spécificité de 79,2 % [IC95 % = 75,5-82,6], une valeur prédictive positive (VPP) de 53,0 % [IC95 % = np-np] et une valeur prédictive négative (VPN) de 97,0 % [IC95 % = np-np]. Cependant, aucun test d'hétérogénéité n'a été réalisé dans cette étude (tableau 19).

Données individuelles

Quatre études individuelles complémentaires ont présenté des données sur ce critère [CASTLE2010C] [LIAO2011] [ZEFERINO2011] [ZHAO2010B] (tableau 19).

- Test HC2®

Deux études se sont attachées à évaluer les performances du test HC2® [CASTLE2010C] [ZHAO2010B]. Les performances calculées à partir des données de Castle *et al.* sont comparables à celles de Sharpless *et al.* Les performances issues des données de Zhao *et al.* sont comparables à celles de Sharpless *et al.* pour la spécificité et la VPN, mais inférieures pour la sensibilité et la VPP. Cependant, cette étude s'appuie sur un nombre de cas plus restreint que dans les autres études.

- PCR

Deux études ont évalué les performances d'un test HPV par PCR [LIAO2011] [ZEFERINO2011]. Les résultats de l'une d'entre elles sont présentés pour les HPV à haut risque et bas risque confondus [ZEFERINO2011]. Cependant les auteurs précisent que toutes les infections concernent des HPV à haut risque (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 73, 82 et 83). Les performances sont cohérentes entre les deux études pour la sensibilité (64 %) et la spécificité (85 %). En revanche, les résultats ne concordent pas concernant les VPP et VPN. Les performances n'ont pas été comparées avec celles du test HC2® (pas de test statistique). Il est à noter que ces deux études se fondent sur des tests PCR « maison » qui sont donc des tests non standardisés et soulèvent des questions en termes de reproductibilité.

PERFORMANCES DES TESTS HPV EN TRIAGE DES AGC SELON LE TYPE DE LÉSIONS

Trois des quatre études individuelles ont permis d'évaluer les performances du test HPV selon le type de lésion histologique diagnostiquée (lésion malpighienne ou glandulaire) [CASTLE2010C] [LIAO2011] [ZEFERINO2011]. Cependant, le nombre de lésions de chaque type diagnostiquées dans l'étude de Zeferino *et al.* est très faible (n = 12 lésions malpighiennes et n = 3 lésions glandulaires). Les performances du test n'ont donc pas été calculées pour les sous-catégories de lésions [ZEFERINO2011].

Les résultats des études de Castle *et al.* et Liao *et al.* ne sont pas homogènes (tableau 19). Si dans Castle *et al.* les performances sont à peu près similaires selon le type de lésion, sauf la VPP qui est plus faible pour les lésions glandulaires que pour les lésions malpighiennes [CASTLE2010C], la spécificité pour les lésions glandulaires apparait plus faible que pour les lésions malpighiennes dans l'étude de Liao *et al.* [LIAO2011]. Il est cependant à noter que : (1) les deux études ne portent pas sur le même test HPV (HC2® pour Castle *et al.* et PCR pour Liao *et al.*) et (2) les effectifs sont plus faibles dans l'étude de Liao *et al.*

PERFORMANCES DES TESTS HPV EN TRIAGE DES AGC SELON LES SOUS-CATÉGORIES DE CYTOLOGIE AGC

Quelques études ont présenté des données selon les sous-catégories de cytologie AGC décrites dans la terminologie Bethesda 2001 (tableau 7 des annexes). Zeferino *et al.* ont en effet distingué les AGC sans précision et les AGC en faveur d'une néoplasie [ZEFERINO2011]. Zhao *et al.* présentent quant à eux des données selon le type de cellules de la cytologie AGC (endocervicales, endométriales, sans précision) [ZHAO2010B]. Cependant, les calculs de performances du test HPV n'ont pas été présentés car ils reposent sur des effectifs trop restreints.

Tableau 19 : Performances des tests HPV en triage des AGC

Référence	Tests réalisés	Critère d'évaluation	Effectif	Résultats			
				Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
DONNEES POOLEES							
SHARPLESS 2009	HC2®	T	661 (7 études)	90,4 % [84,2-94,8]	79,2 % [75,5-82,6]	53,0 % [np-np]	97,0 % [np-np]
DONNEES INDIVIDUELLES							
CASTLE 2010C	HC2®	T	1 422	84,6 % [IC95 % = 79,3-89,9][1]	81,7 % [IC95 % = 79,6-83,8][1]	42,8 % [IC95 % = 37,6-48,0][1]	94,7 % [IC95 % = 93,4-96,0][1]
		M	1 422	83,5 % [IC95 % = 77,0-90,0][1]	81,5 % [IC95 % = 79,4-83,6][1]	30,6 % [IC95 % = 25,7-35,5][1]	98,0 % [IC95 % = 97,2-98,8][1]
		G	1 422	87,5 % [IC95 % = 78,1-96,9][1]	77,9 % [IC95 % = 75,7-80,1][1]	12,1 % [IC95 % = 8,7-15,5][1]	99,4 % [IC95 % = 98,9-99,9][1]
ZHAO 2010B	HC2®	T	179	52,9 % [IC95 % = 29,2-76,6][1]	80,2 % [IC95 % = 74,1-86,3][1]	20,9 % [IC95 % = 8,7-33,1][1]	95,6 % [IC95 % = 92,2-99,0][1]
LIAO2011	PCR[2]	T	84	64,7 % [IC95 % = 48,6-80,8]	86,0 % [IC95 % = 76,4-95,6]	75,9 % [IC95 % = 60,3-91,5]	78,2 % [IC95 % = 67,3-89,1]
		M	84	80,0 % [IC95 % = 59,8-100,2]	75,4 % [IC95 % = 65,2-85,6][1]	41,4 % [IC95 % = 23,5-59,3][1]	94,5 % [IC95 % = 88,5-100,5][1]
		G	84	52,6 % [IC95 % = 30,1-75,1]	70,8 % [IC95 % = 59,7-81,9][1]	34,5 % [IC95 % = 21,9-47,1][1]	83,6 %[IC95 % = 70,1-97,1][1]
ZEFERINO 2011	PCR[3]	T	108	64,3 % [IC95 % = 39,2-89,4][1]	85,1 % [IC95 % = 77,9-92,3][1]	39,1 % [IC95 % = 28,7-49,5][1]	94,1 % [IC95 % = 84,5-103,7][1]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; T : toutes lésions ; M : lésions malpighiennes ; G : lésions glandulaires ; np : non précisé ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; [1] : non présenté dans l'article, calculé à partir des chiffres de prévalence et d'incidence de lésion ; [2] : PCR « maison » avec hr-HPV : types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 67, 68 et 70 ; [3] : PCR « maison » avec HPV à haut risque et bas risque confondus mais toutes les infections concernent des HPV à haut risque (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 73, 82 et 83)

6.1.4.1.3 Conclusions et niveaux de preuve

Les données de la littérature ne permettent pas de répondre directement à cette question. Notamment, aucune donnée ne renseigne sur les performances du test HPV après cytologie AGC et « bilan normal » (la définition d'un bilan normal n'étant pas forcément standardisée) (*niveau de preuve D*).

Les données existantes apportent des informations sur les performances du test HPV en triage des AGC (indépendamment du bilan exploratoire ultérieur). Dans ce cas, le test HC2® présente, pour les lésions malpighiennes et glandulaires endocervicales confondues, une valeur prédictive négative de plus de 90 %, une sensibilité de plus de 85 %, une spécificité de l'ordre de 80 % et une valeur prédictive positive de l'ordre de 50 % *(niveau de preuve B2)*. Les données relatives à la variabilité des performances selon les sous-catégories de cytologie AGC initiale (type de cellule ou en faveur d'une néoplasie ou non) ou selon le type de lésion histologique diagnostiquée sont insuffisantes (*niveau de preuve C*).

6.1.4.1.4 Recommandations

Les données de la littérature ne permettent pas de répondre directement à la question, en revanche la recommandation de la conduite à tenir en première intention repose essentiellement sur les données de la littérature.

En cas de cytologie AGC, un test HPV est recommandé en première intention :

- soit par un test HPV réflexe (à partir du frottis initial) si le frottis initial a été réalisé en milieu liquide ;
- soit à l'aide d'un second prélèvement en milieu dédié si le frottis initial était sur lame. Dans ce cas, la répétition de l'examen cytologique n'est pas nécessaire. Il est possible d'éviter une 2ème consultation en prescrivant le test HPV à réaliser dans un laboratoire de biologie médicale.

6.1.4.2 Question 8 : La réalisation d'une exploration de l'endomètre en complément du contrôle histologique, de la colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol doit-elle être proposée en cas de cytologie avec AGC chez une femme de plus de 45 ans ?

6.1.4.2.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 40) ayant une cytologie avec anomalies des cellules glandulaires (AGC).

Interventions prises en compte : biopsie, hystéroscopie, échographie.

Critères de jugement : performances intrinsèques et extrinsèques.

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier quatre références, qui ont toutes été conservées à la suite de la lecture du texte intégral.

Critère	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Diagnostic de lésions de l'endomètre selon l'âge	4	[ASCIUTTO2015] [CASTLE2010C] [SHOJI2014] [ZHAO2010B]

6.1.4.2.2 Synthèse des données de la littérature

Aucun article ne permet de répondre directement à la question posée. Néanmoins, quatre études présentent les différents diagnostics de lésions endométriales après une cytologie AGC selon l'âge des patientes [ASCIUTTO2015] [CASTLE2010C] [SHOJI2014] [ZHAO2010B]. Les résultats de ces études sont détaillés dans le tableau 8 des annexes. Il est à noter que les effectifs de lésions endométriales sont faibles dans les quatre études concernées.

D'après les quatre études prises en compte, une néoplasie endométriale est retrouvée chez 4 % à 32 % des femmes ayant une cytologie AGC, tous âges confondus.

Dans l'étude de Shoji *et al.*, la médiane d'âge au diagnostic des cancers de l'endomètre est de 56 ans (étendue de 41 à 87 ans) [SHOJI2014].

Les trois autres études ont présenté des données de diagnostic de lésions endométriales selon plusieurs classes d'âge avec un seuil à 50 ans. Dans ces trois études, une proportion plus importante de lésions endométriales est diagnostiquée chez les femmes de plus de 50 ans par rapport aux femmes plus jeunes (37,9 % *vs* 15,3 % pour Asciutto *et al.* ; 8,9 % *vs* 1,4 % pour Castle *et al.* ; 11,7 % *vs* 3,1 % pour Zhao *et al.*). Cependant, aucun test statistique entre ces différentes tranches d'âge n'a été réalisé [ASCIUTTO2015] [CASTLE2010C] [ZHAO2010B].

6.1.4.2.3 Conclusions et niveaux de preuve

Après une cytologie AGC, des cancers de l'endomètre sont plus fréquemment diagnostiqués chez des femmes de plus de 50 ans que chez des femmes plus jeunes (*niveau de preuve C*).

6.1.4.2.4 Recommandations

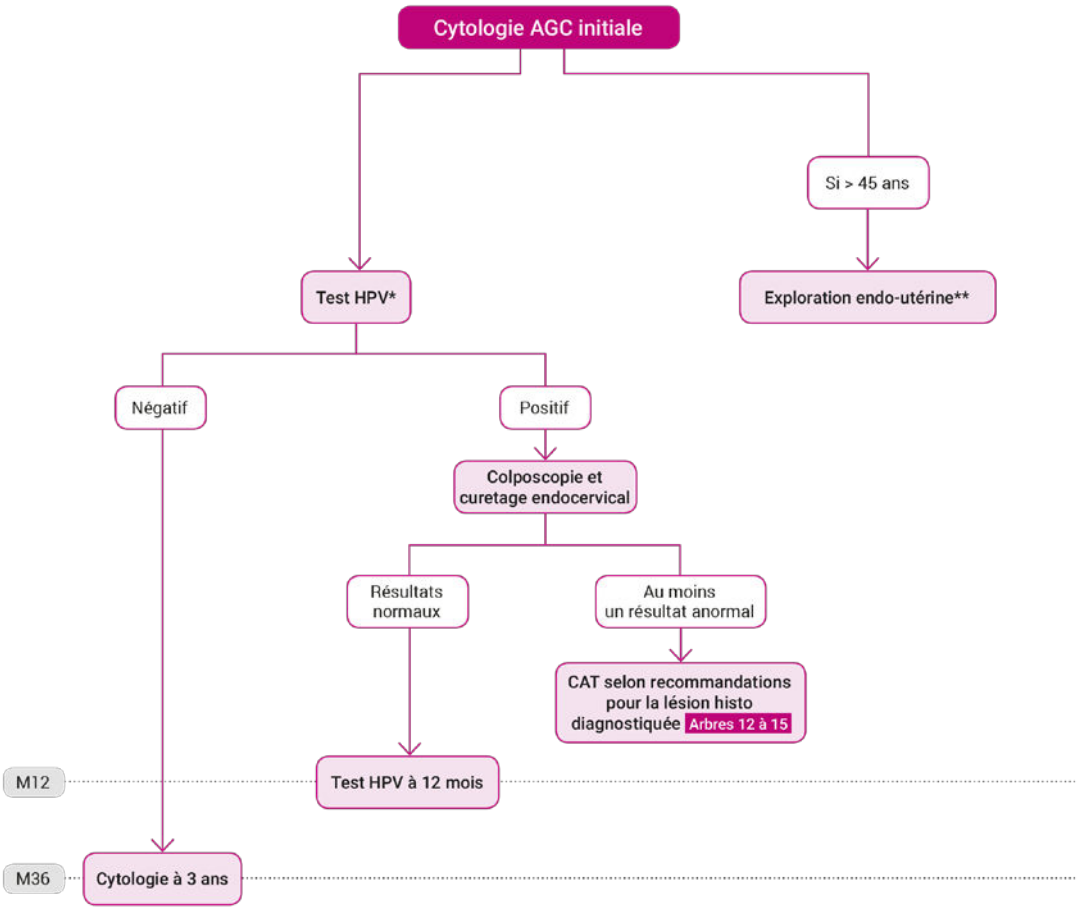
Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

En cas de cytologie AGC, un test HPV est recommandé en première intention. Par ailleurs, indépendamment du test HPV, si la patiente a plus de 45 ans, une exploration endo-utérine est recommandée. Cette exploration consiste en une échographie pelvienne et une biopsie endométriale.

6.1.4.3 Recommandations générales

Les recommandations qui suivent s'appuient sur les données de la littérature pour la recommandation en première intention et pour l'extension à l'exploration endo-utérine chez les patientes de plus de 45 ans et essentiellement sur l'avis des experts pour les options de suivi proposées.

Arbre 8 : Cytologie AGC initiale



Lésion histo = lésion histologique d'après biopsie.
* Par test réflexe si frottis initial en milieu liquide, après second prélèvement en milieu dédié si frottis initial sur lame.
** Échographie pelvienne et biopsie endométriale ; à réaliser en plus du test HPV.

6.1.5 Cytologie avec lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL)

Aucune question nouvelle n'a été identifiée lors du cadrage de ce projet d'actualisation de recommandations. Les recommandations de l'ANAES de 2002 restent donc les recommandations en vigueur[20].

6.1.5.1 Recommandations générales

Les recommandations qui suivent sont celles formulées dans les recommandations de l'ANAES en 2002.

« Après une cytologie cervico-utérine de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade, il est nécessaire de faire un examen colposcopique d'emblée (grade B). Il est inutile et dangereux de refaire une seconde cytologie à cause du risque de méconnaître une lésion plus grave et de la laisser évoluer vers l'invasion (grade B).

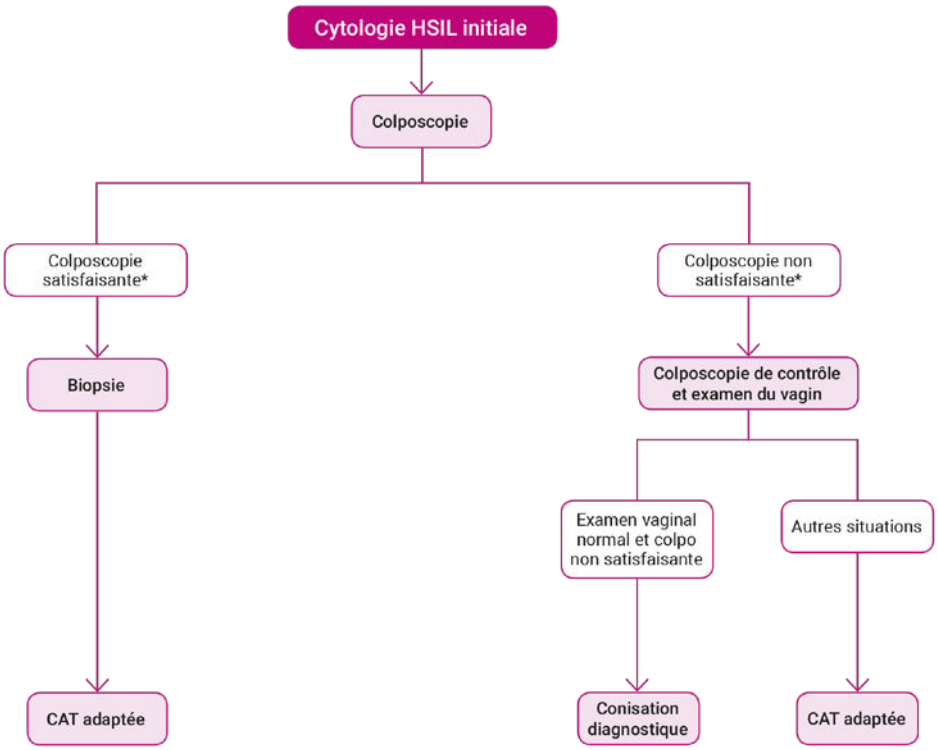
L'examen colposcopique permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements qui doivent être de bonne qualité (grade B).

Lorsque la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, elle est considérée comme non satisfaisante. Chez ces patientes considérées à haut risque (cytologie de haut grade) une exérèse à visée diagnostique est indiquée (grade B). »

L'arbre de décision ci-après a été proposé par les experts du groupe de travail sur la base des recommandations de 2002.

[20] Conduite à tenir devant une femme ayant un frottis cervico-utérin anormal (recommandations ANAES 2002) : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf

Arbre 9 : Cytologie HSIL initiale



Colpo = colposcopie.
* Il est rappelé qu'en cas de colposcopie satisfaisante (ZT1 ou ZT2) ou non satisfaisante (ZT3), l'exploration du vagin doit être systématique.

6.1.6 Cytologie anormale pendant la grossesse

6.1.6.1 Question 9 : Quelle est la place d'un test HPV dans la conduite diagnostique en cas de cytologie anormale pendant la grossesse ?

6.1.6.1.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 40) ayant une cytologie anormale découverte au cours de la grossesse.

Interventions prises en compte : test HPV.

Critères de jugement : performances intrinsèques et extrinsèques ; prévalence chez les femmes enceintes et non enceintes.

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier sept références.

À la lecture des textes intégraux, il s'est avéré que pour l'une d'entre elles, il s'agissait d'une revue narrative sans présentation de résultats originaux [ARENA2002]. Une autre étude a finalement été exclue car elle reposait sur moins de 40 patientes [SALCEDO2015].

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final cinq références pour lesquelles une analyse critique a été réalisée.

Critère	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Test HPV et lésions cytologiques découvertes pendant la grossesse	5	[BRUNMICALEFF2014] [CHAN2002] [CUBOABERT2012] [HERNANDEZGIRON2005] [LU2003]

6.1.6.1.2 Synthèse des données de la littérature

Aucun article ne permet de répondre directement à la question posée car aucun ne présente de données de performance des tests HPV dans la conduite diagnostique en cas de cytologie anormale diagnostiquée pendant la grossesse (sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et positive).

Les seules informations disponibles concernent le taux d'infection à HPV à haut risque chez les femmes enceintes (avec ou sans cytologie anormale et parfois en comparaison à un groupe témoin de femmes non enceintes). Les résultats de ces études sont détaillés dans le tableau 9 des annexes [BRUNMICALEFF2014] [CHAN2002] [CUBOABERT2012] [HERNANDEZGIRON2005] [LU2003]. Il est à noter que ces données ne portent pas toujours sur des femmes enceintes ayant une cytologie anormale ; cependant elles permettent d'avoir un point de comparaison par rapport à la population générale.

INFECTION PAR HPV À HAUT RISQUE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES PAR RAPPORT AUX FEMMES NON ENCEINTES

Trois études ont présenté des données sur ce critère [CHAN2002] [HERNANDEZGIRON2005] [LU2003]. Parmi ces trois études, une seule porte sur des patientes présentant une cytologie anormale ASC [LU2003], les deux autres portent sur une population de femmes enceintes ou non enceintes mais pour lesquelles aucune cytologie n'était disponible. Par ailleurs, les tests utilisés dans ces trois études sont différents, une étude portant sur le test HC2® [HERNANDEZGIRON2005], une autre sur une méthode PCR [CHAN2002] et la troisième sur le test INNO-LiPA® [LU2003]. Ainsi, il est difficile de comparer les résultats de ces trois études.

Les résultats de ces trois études sont contrastés :

- Chan *et al.* n'ont pas observé de différence significative du taux d'infection par HPV à haut risque (méthode PCR) entre les femmes enceintes et non enceintes (sans information de cytologie) : taux de 5,8 % chez les femmes enceintes *vs* 7,8 % chez les non enceintes (p = 0,338) [CHAN2002] ;
- Lu *et al.* rapportent un taux d'infection à HPV à haut risque (INNO-LiPA®) similaire chez les femmes enceintes et non enceintes avec une cytologie anormale ASC (74,3 % pour les femmes enceintes *vs* 75,0 % pour les femmes non enceintes). Aucun test statistique de cette différence n'est cependant disponible [LU2003] ;
- Hernandez-Giron *et al.* ont mis en évidence un taux d'infection par HPV à haut risque (HC2®) significativement supérieur chez les femmes enceintes par rapport à celles non enceintes (sans information de cytologie) : taux de 37,1 % chez les femmes enceintes *vs* 14,2 % chez les non enceintes (p < 0,001) [HERNANDEZGIRON2005].

INFECTION PAR HPV À HAUT RISQUE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES AVEC CYTOLOGIE ANORMALE PAR RAPPORT À CELLES AYANT UNE CYTOLOGIE NORMALE

Une seule étude présente ce type de comparaison sans pour autant effectuer de test statistique entre les deux groupes [BRUNMICALEFF2014]. Par ailleurs, il est à noter que le nombre de patientes ayant une cytologie anormale est très faible (9 patientes) et qu'il n'était par conséquent pas pertinent de détailler les résultats selon le type de cytologie anormale (trois ASC-US, cinq LSIL et une HSIL). Néanmoins, d'après cette étude, le taux d'infection par HPV à haut risque (test HC2®) chez les femmes enceintes est supérieur en cas de cytologie anormale (77,8 %) par rapport à une cytologie normale (16,7 %).

Il est à noter que dans une autre étude ayant porté sur des femmes enceintes ayant une cytologie anormale (40 LSIL et 40 HSIL), le taux d'infection à HPV à haut risque (test HC2®) était du même ordre de grandeur (73,8 %) [CUBOABERT2012].

6.1.6.1.3 Conclusions et niveaux de preuve

Aucune donnée de la littérature ne permet de répondre précisément à la question posée.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur le taux d'infection par HPV à haut risque des femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes, avec ou sans cytologie anormale (*niveau de preuve C*). Aucune donnée spécifique n'est disponible sur les performances des tests HPV dans la conduite diagnostique en cas de cytologie anormale diagnostiquée pendant la grossesse (*niveau de preuve D*).

6.1.6.1.5 Recommandations

En l'absence de données de la littérature permettant de répondre à la question posée, les recommandations qui suivent s'appuient sur l'avis des experts.

Les données de la littérature ne permettent pas de recommander d'utiliser le test HPV différemment chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes. Néanmoins, la grossesse étant un état particulier, la conduite à tenir face à une cytologie anormal sera différente chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes (voir question 10 et recommandations générales).

6.1.6.2 Question 10 : La réalisation systématique d'une colposcopie et d'une biopsie en cas de découverte d'une cytologie anormale au cours de la grossesse doit-elle être recommandée ?

6.1.6.2.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 40) ayant une cytologie anormale découverte au cours de la grossesse.

Interventions prises en compte : colposcopie et biopsie, suivi simple.

Critères de jugement : performances intrinsèques et extrinsèques ; régression, persistance ou progression des lésions cytologiques pendant la grossesse.

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier 20 références.

À la lecture des textes intégraux, quatre études ont été exclues car elles reposaient sur moins de 40 patientes pour les résultats d'intérêt [MURTA2004] [ONUMA2006] [SLAMA2012] [TAM2011A].

Par ailleurs, les experts du groupe de travail ont proposé que soit intégrée une référence supplémentaire, plus ancienne que la période de recherche fixée, et comportant un nombre de patientes important [PALLE2000].

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 17 références pour lesquelles une analyse critique a été réalisée :

Critère	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Concordances cytologie/colposcopie/histologie	10	[BOARDMAN2005A] [BRODERICK2002] [FADER2010] [MORIMURA2002] [MURTA2002] [PARASKEVAIDIS2002] [SIDDIQ2006] [VLAHOS2002] [WETTA2009]
Évolution des lésions cytologiques en cours de grossesse	7	[BOARDMAN2005A] [CUBOABERT2012] [FADER2010] [KANESHIRO2005] [KAPLAN2004] [SIDDIQ2006] [STRINIC2002]
Évolution des lésions histologiques en cours de grossesse	4	[PALLE2000] [SERATI2008] [UEDA2009] [WU2014]

6.1.6.2.2 Synthèse des données de la littérature

En préambule à la synthèse des données de la littérature, il convient de rappeler que dans le cas d'une cytologie anormale découverte pendant la grossesse, la situation est particulière puisqu'aucun traitement ne sera proposé sauf si une invasion est suspectée à la colposcopie ou sur la biopsie. La seule surveillance, plus ou moins active, est alors possible et le rôle de la colposcopie est de s'assurer que la lésion n'est pas invasive. Cette question a donc plus précisément pour objectif de définir dans quels cas (pour quels résultats de cytologie anormale) il sera possible de proposer à une patiente un suivi n'indiquant pas systématiquement une colposcopie et une biopsie.

Les résultats détaillés des études prises en compte pour cette question sont présentés dans le tableau 10 des annexes. Il est à noter que plusieurs études assez anciennes n'ont pas utilisé la terminologie de Bethesda pour la classification des lésions cytologiques. Cela a été précisé dans la colonne de commentaires le cas échéant.

CONCORDANCES CYTOLOGIE/COLPOSCOPIE/HISTOLOGIE

Les données sur la concordance entre cytologie et histologie pendant la grossesse (et par rapport aux femmes non enceintes) sont importantes à prendre en compte.

Dix études ont présenté des résultats sur les concordances entre la cytologie et la colposcopie et/ou l'histologie pendant la grossesse ou en post-partum (tableau 20 et tableau 21). Il est néanmoins difficile de comparer les résultats de ces différentes études car les critères de concordance pris en compte (cytologie/colposcopie, cytologie/histologie ou colposcopie/histologie), ainsi que le type de cytologie initiale, diffèrent beaucoup selon les études.

Chez les femmes enceintes

- Concordance entre cytologie et colposcopie pendant la grossesse

D'après les deux études disponibles sur ce critère, la concordance entre cytologie ASC-US et colposcopie (impression normale ou CIN 1) pendant la grossesse se situe entre 77 % et 88 %. Celle entre cytologie HSIL et colposcopie (impression CIN 2/3) pendant la grossesse est de l'ordre de 68 % [BOARDMAN2005A] [FADER2010] (tableau 20).

- Concordance entre cytologie et histologie pendant la grossesse

Parmi les quatre études disponibles sur ce critère, seule celle de Siddiq *et al.* rapporte une concordance entre cytologie et histologie pendant la grossesse de l'ordre de 25 % [SIDDIQ2006]. Mais cette étude porte sur un faible nombre de patientes (n = 41) et ne distingue pas les différents types de cytologies anormales. Toutes les autres études observent un taux de concordance cytologie/histologie pendant la grossesse compris entre 50 % et 82 % [BOARDMAN2005A] [MURTA2002] [VLAHOS2002] [WETTA2009] (tableau 20). En revanche, les résultats sont hétérogènes entre les études lorsque l'on distingue le type de cytologie anormale initiale. En effet, deux études rapportent un taux de concordance plus élevé pour les lésions ASC-US ou LSIL (environ 70 %) que pour les lésions HSIL (environ 50 %) [BOARDMAN2005A] [WETTA2009], alors que la troisième rapporte un taux de concordance plus important pour les lésions HSIL (77,4 %) que pour les lésions ASC-US ou LSIL (environ 50 %) [VLAHOS2002].

- Concordance entre colposcopie et histologie pendant la grossesse

Une seule étude a étudié ce critère et rapporte un taux de concordance de 81,5 % pour une impression colposcopique normale ou CIN 1 et de 54,8 % pour une impression colposcopique CIN 2/3 [FADER2010] (tableau 20).

Comparaison aux femmes non enceintes

Deux études ont comparé la concordance entre cytologie (pendant la grossesse) et histologie (pendant la grossesse ou en post-partum) entre les femmes enceintes et les femmes non enceintes [BRODERICK2002] [MORIMURA2002]. L'une porte sur des femmes avec cytologie ASC-US [BRODERICK2002] et l'autre sur des femmes avec cytologie anormale sans précision [MORIMURA2002]. Les résultats de ces deux études ne sont pas cohérents, l'une observant une concordance plus importante chez les femmes non enceintes par rapport aux femmes enceintes, l'autre le résultat inverse. Néanmoins, d'après ces deux études, la concordance entre cytologie et histologie n'est pas significativement différente entre les femmes enceintes et les femmes non enceintes (tableau 21).

PERFORMANCES DE LA COLPOSCOPIE ET DE LA BIOPSIE PENDANT LA GROSSESSE

Les performances de la colposcopie et de la biopsie pendant la grossesse en termes de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive ou négative n'ont été évaluées dans aucun article, et aucune donnée présentée dans les articles ne permet de les calculer. À défaut, il a été recherché des données sur les taux d'évolution des différents types de lésions cytologiques et histologiques pendant la grossesse.

ÉVOLUTION DES DIFFÉRENTS TYPES DE LÉSIONS CYTOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE

Sept études ont présenté des données d'évolution de lésions cytologiques diagnostiquées pendant la grossesse [BOARDMAN2005A] [CUBOABERT2012] [FADER2010] [KANESHIRO2005] [KAPLAN2004] [SIDDIQ2006] [STRINIC2002] (tableau 22).

Ces études reposent sur des suivis post-partum variables (6 semaines à 15 mois), parfois même non précisés ; la régression, la persistance et la progression ne sont que très peu, voire pas définies dans les articles. Dans plusieurs études, le critère d'évaluation est cytologique pour la régression et cytologique ou histologique pour la progression. Dans ces conditions, il n'a pas été possible de clairement distinguer les études se basant sur des critères d'évaluation histologiques (considérés comme de meilleure qualité) de celles se basant sur des critères d'évaluation cytologiques. Toutes les informations disponibles ont été reportées dans le tableau 22. Malgré ces disparités, quelques tendances se dégagent.

Lésions ASC-US ou LSIL cytologiques

Les taux de régression vers un résultat normal des lésions ASC-US ou LSIL sont compris entre 45 % et 64 % [CUBOABERT2012] [FADER2010] [KANESHIRO2005] [KAPLAN2004] [STRINIC2002]. Dans quatre des cinq études, ce taux est supérieur à 60 %.

Le taux de persistance (définition assez hétérogène selon les études) est quant à lui compris pour ces lésions entre 29 % et 77 %, deux études sur quatre présentant des taux proches de 30 % [BOARDMAN2005A] [CUBOABERT2012] [FADER2010] [KAPLAN2004].

Enfin les taux de progression vers une lésion de plus haut grade sont compris entre 2,5 % et 50 % [BOARDMAN2005A] [CUBOABERT2012] [FADER2010] [KAPLAN2004] [SIDDIQ2006] [STRINIC2002]. Mais quatre études sur six rapportent un taux de moins de 10 %.

Lésions cytologiques HSIL

Les taux de régression des lésions HSIL sont très variables dans les études présentées dans le tableau 22, probablement en raison de l'hétérogénéité de définition de la régression. En se

restreignant à une régression vers un résultat normal, le taux de régression de ces lésions est compris entre 12,1 % et 53 % [CUBOABERT2012] [FADER2010] [STRINIC2002].

Les taux de persistance sont également très variables et compris entre 30,8 % et 89,3 % [BOARDMAN2005A] [CUBOABERT2012] [FADER2010] [KAPLAN2004] [STRINIC2002].

Lésions histologiques

Quatre études ont étudié l'évolution de lésions histologiques CIN en cours de grossesse (lésions diagnostiquées en début de grossesse) [PALLE2000] [SERATI2008] [UEDA2009] [WU2014] (tableau 23). Le délai au diagnostic final étant hétérogène, il est difficile de comparer ces études. Les taux de régression sont hétérogènes et compris entre 27,8 % et 65,6 % ; il ne se dégage aucune tendance concernant les taux de régression selon le type de lésion initiale. Les taux de persistance sont également hétérogènes, mais semblent plus élevés pour les lésions CIN 2/3 que pour les lésions CIN 1. Enfin les taux de progression sont très hétérogènes, compris entre 1,8 % et 28 % ; ils sont plus élevés pour les lésions initiales CIN 1 que pour les lésions initiales CIN 2/3, cependant toutes les évolutions vers des lésions invasives ont eu lieu à partir de lésions CIN 2/3.

L'étude de Serati *et al.* a mis en évidence un taux de régression des lésions histologiques CIN 1 significativement plus important chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes (p = 0,03) [SERATI2008] (tableau 10 des annexes).

Évolution vers des lésions invasives

Sept études ayant pris en compte l'évolution vers une lésion invasive pendant la grossesse ou en post-partum ont mis en évidence des taux d'évolution vers des lésions invasives compris entre 0 % et 2,5 % [CUBOABERT2012] [FADER2010] [KAPLAN2004] [PALLE2000] [STRINIC2002] [SERATI2008] [WU2014] (tableau 22 et tableau 23). Voici les caractéristiques initiales des patientes concernées par une lésion ayant évolué vers une lésion invasive :

- Dans l'étude de Cubo-Abert *et al.*, deux cas de cancers micro-invasifs ont été diagnostiqués sur des lésions cytologiques initiales HSIL. Il est cependant à noter que l'une de ces deux patientes était déjà porteuse d'une lésion CIN 3 avant la grossesse [CUBOABERT2012].
- Dans l'étude de Fader *et al.*, une patiente a eu un cancer micro-invasif après cytologie initiale LSIL à environ 15 mois du post-partum. Son cancer a été diagnostiqué lors d'un contrôle pour CIN 2 histologique persistant [FADER2010].
- Dans l'étude de Palle *et al.*, deux cancers micro-invasifs à partir de lésions cytologiques initiales HSIL [PALLE2000].
- Dans l'étude de Wu *et al.*, deux cancers invasifs à partir de lésions histologiques initiales CIN 2/3 [WU2014].

Tableau 20 : Concordance cytologie/colposcopie/histologie pendant la grossesse et en post-partum

Référence	Effectif	Type de cytologie initiale	Résultats		
			Concordance cyto/colpo pendant grossesse	Concordance cyto/histo pendant grossesse	Concordance colpo/histo pendant grossesse
BOARDMAN2005A	283	ASC-US ou LSIL	164 (77 %)	26 (72,3 %)	-
		HSIL ou AGUS	47 (68 %)	17 (51,5 %)	-
FADER2010	1 079	ASC-US ou LSIL	804 (88,0 %)	-	22 (81,5 %)[1]
		HSIL	113 (68,9 %)	-	34 (54,8 %)[2]
MURTA2002	44	HSIL	-	36 (81,8 %)	
PARASKEVAIDIS2002	98	anormale	83 (84,6 %)	-	-
SIDDIQ2006	41	anormale	-	10 (24,4 %)	-
VLAHOS2002	208	ASC-US	-	8 (50 %)	-
		LSIL	-	24 (52,2 %)	-
		HSIL	-	48 (77,4 %)	-
WETTA2009	625	ASC-US	-	25 (62,5 %)	-
		LSIL	-	43 (79,6 %)	-
		HSIL	-	25 (50,0 %)	-

cyto : cytologie ; colpo : colposcopie ; histo : histologie ; [1] : impression colposcopique normale ou CIN 1 ; [2] : impression colposcopique CIN 2 ou 3 ;

Tableau 21 : Comparaison de la concordance cytologie/histologie entre femmes enceintes et femmes non enceintes

Référence	Effectif	Type de cytologie initiale	Résultats		
			Concordance cyto/histo post-partum	Concordance cyto/histo femmes non enceintes	Comparaison chez femmes enceintes vs non enceintes
BRODERICK2002	45 enceintes ; 64 non enceintes	ASC-US	12 (26,7 %)	26 (40,6 %)	p = 0,16
MORIMURA2002	20 enceintes ; 1 949 non enceintes	anormale	9 (45,0 %)	537 (27,6 %)	p > 0,05

Cyto : cytologie ; histo : histologie

Tableau 22 : Évolution des lésions cytologiques pendant la grossesse

Référence	Critère d'évaluation	Suivi moyen	Effectif	Cytologie initiale	Résultats			
					Régression	Persistance	Progression	Cancer
BOARDMAN 2005A	histo	np	109	ASC-US ou LSIL	-	normal ou CIN 1 : 57/74 (77,0 %)	CIN 2+ : 15/74 (20,3 %)	
				HSIL ou AGUS	normal ou CIN 1 : 21/35 (60,0 %)	CIN 2+ : 14/35 (40,0 %)	-	
CUBOABERT 2012	histo ou cyto	6-8 semaines	80	LSIL	cyto normale : 18/40 (45,0 %)	21/40 (52,5 %)	augmentation du stade : 1/40 (2,5 %)	2/80 (2,5 %)
				HSIL	cyto normale : 8/40 (20,0 %)	30/40 (75 %)	augmentation du stade : 2/40 (5 %)	
FADER 2010	histo ou cyto	15 mois	113	ASC ou LSIL	Normal : 325/511 (63,6 %)	Histo CIN 1 ou cyto ASC ou LSIL : 147/511 (28,8 %)	Histo CIN 2/3 ou cyto HSIL : 38/511 (7,4 %)	1/511 (0,2 %)
				HSIL	Normal : 55/104 (52,8 %)	Histo CIN 2/3 ou cyto HSIL : 32/104 (30,8 %)	-	0/104 (0 %)
				ASC ou LSIL vs HSIL	p < 0,001	-	-	
KANESHIRO 2005	histo ou cyto	6 semaines	201	anormale	stade inférieur : 118/201 (58,7 %)	même stade : 64/201 (31,8 %)	stade plus élevé : 19/201 (9,5 %)	
				ASC-US	stade inférieur : 64 %	-	-	
				LSIL	stade inférieur : 55 %	-	-	
				HSIL	stade inférieur : 47 %	-	-	
KAPLAN 2004	histo ou cyto	non précisé	157	LSIL	80/129 (62,0 %)	41/129 (31,8 %)	8/129 (6,2 %)	0 (0 %)
				HSIL	0/28 (0 %)	25/28 (89,3 %)	3/28 (10,7 %)	
SIDDIQ 2006	histo	10 semaines	41	LSIL	-	-	CIN 2+ : 5/10 (50 %)	
				HSIL	normal ou CIN 1 : 12/29 (41,4 %)	-	-	

Référence	Critère d'évaluation	Suivi moyen	Effectif	Cytologie initiale	Résultats			
					Régression	Persistance	Progression	Cancer
STRINIC 2002	cytologie	non précisé	107	LSIL	normal : 46/74 (62,2 %)	LSIL : 26/74 (35,1 %)	HSIL : 2/74 (2,7 %)	
				HSIL	normal : 4/33 (12,1 %) LSIL : 8/33 (24,2 %)	HSIL : 21/33 (63,6 %)	-	0 (0 %)

IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé

Tableau 23 : Évolution des lésions histologiques pendant la grossesse

Référence	Critère d'évaluation	Suivi moyen post-partum	Effectif	Histologie initiale	Résultats			
					Régression	Persistance	Progression	Cancer
PALLE2000	histologie	2 mois	142	histologie anormale	histo normale : 35/142 (25 %)	67/142 (47 %)	40/142 (28 %)	2/142 (0,7 %)
SERATI2008	histologie	2-3 mois	78	CIN 1	histo normale : 29/42 (69,0 %)	7/42 (16,6 %)	6/42 (14,4 %)	0 (0%)
				CIN 2/3	histo normale : 10/36 (27,8 %)	19/36 (52,7 %)	0 (0%)	0 (0%)
UEDA2009	histologie ou cytologie	3 mois	57	CIN 1	cyto ou histo : 19/35 (54,3 %)	histo : 4/35 (11,4 %)	histo : 2/35 (5,7 %)	-
				CIN 2/3	cyto ou histo: 21/32 (65,6 %)	histo : 11/32 (34,4 %)	histo : 0/32 (0 %)	-
WU2014	histologie	1 an	222	CIN 1	59/113 (52,2 %)	44/113 (38,9 %)	10/113 (8,9 %)	0/113 (0%)
				CIN 2/3	57/109 (52,3 %)	46/109 (42,2 %)	6/109 (5,5 %)	2/109 (1,8 %)

IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé ; cyto : cytologie; histo : histologie

6.1.6.2.3 Conclusions et niveaux de preuve

Aucune donnée de la littérature ne permet de répondre précisément à la question posée.

Les corrélations cytologie/colposcopique/histologique ne sont pas significativement différentes pendant la grossesse des corrélations observées en dehors de la grossesse (*niveau de preuve C*).

Les taux de régression vers un résultat normal, de persistance et de progression des lésions ASC-US ou LSIL cytologiques diagnostiquées en début de grossesse sont respectivement de l'ordre de 60 %, 30 % et inférieur à 10 % (*niveau de preuve C*).

Les taux de régression et de persistance des lésions HSIL cytologiques diagnostiquées en début de grossesse sont variables ; ils sont compris entre 12,1 % et 50 % pour la régression vers un résultat normal et compris entre 30,8 % et 89,3 % pour la persistance (*niveau de preuve C*).

L'évolution vers des lésions invasives pendant la grossesse ou en post-partum a lieu chez moins de 1 % des patientes, essentiellement à partir de lésions initiales de haut grade (*niveau de preuve C*).

6.1.6.2.4 Recommandations

En l'absence de données de la littérature permettant de répondre à la question posée, les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur l'avis des experts.

Une colposcopie et une biopsie en cas de découverte d'une cytologie anormale au cours de la grossesse ne sont pas recommandées de manière systématique.

La conduite diagnostique en cas de cytologie anormale découverte en cours de grossesse doit être adaptée au résultat de cette cytologie :

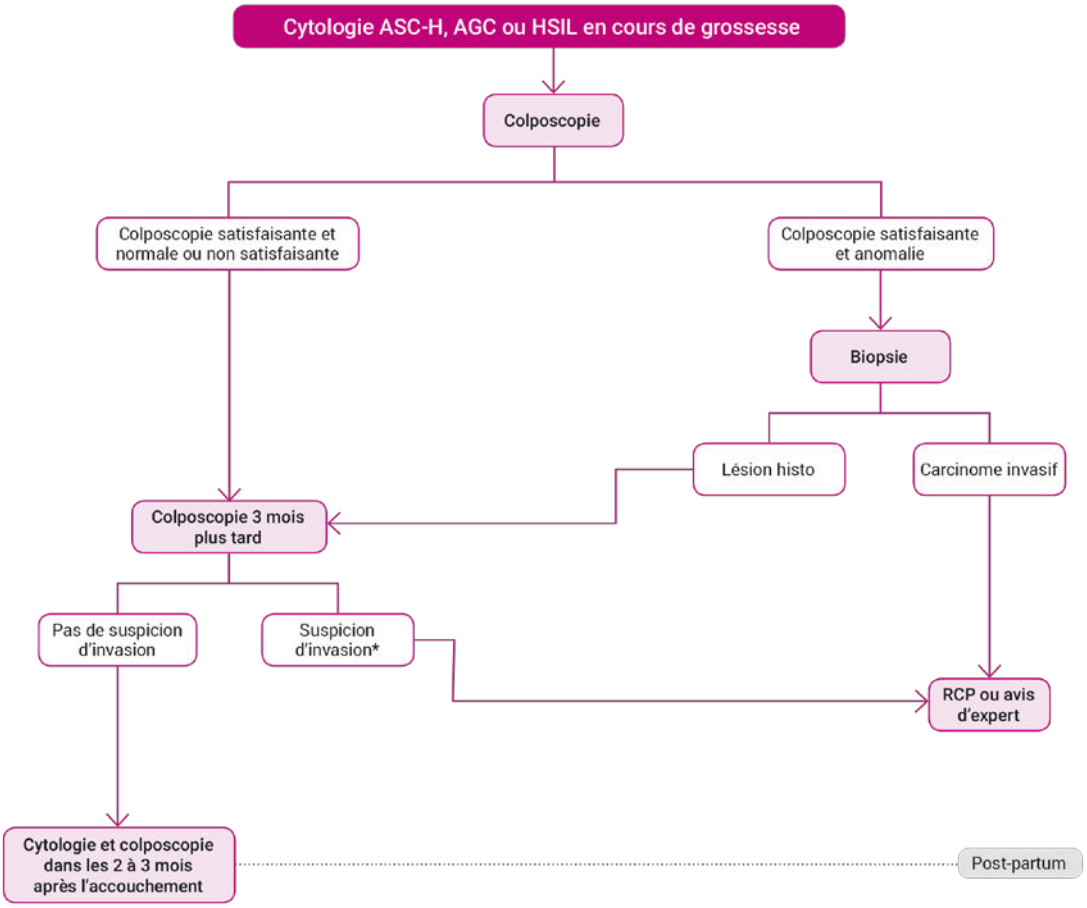
- en cas de cytologie ASC-US ou LSIL en début de grossesse, une cytologie est recommandée dans les 2 à 3 mois après l'accouchement ;
- en cas de cytologie ASC-H, AGC ou HSIL découverte en cours de grossesse, une colposcopie systématique est recommandée :
    - si la colposcopie est satisfaisante (ZT1 ou ZT2) et présente une anomalie, une biopsie est recommandée ;
    - si une lésion histologique malpighienne intra-épithéliale est diagnostiquée, un examen de contrôle colposcopique est recommandé 3 mois plus tard pour s'assurer de la non progression vers l'invasion.

6.1.6.3 Recommandations générales

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur l'avis des experts.

Arbre 10 : Cytologie ASC-US ou LSIL découverte en cours de grossesse

Arbre 11 : Cytologie ASC-H, AGC ou HSIL découverte en cours de grossesse



Lésion histo = lésion histologique malpighienne intra-épithéliale d'après biopsie.
* Dans cette situation, il est recommandé de réaliser une nouvelle biopsie.

6.2 Indications thérapeutiques

La surveillance thérapeutique n'a pas été réévaluée dans ce travail. Elle fera l'objet d'un deuxième projet. Les recommandations en termes de surveillance post-thérapeutique recommandées seront donc celles de 2002[21].

6.2.1 Vocabulaire utilisé

Certains traitements peuvent être désignés par plusieurs termes. Les traitements sont parfois regroupés selon qu'ils sont des méthodes médicamenteuses, de destruction ou de résection. Dans la suite du document, nous utiliserons une seule dénomination pour chaque traitement :

Traitements d'exérèse de la lésion

- Electrorésection à l'anse diathermique (= LEEP ou LLETZ dans les articles)
- Conisation au bistouri froid (= CKC dans les articles)
- Conisation laser

Traitements de destruction de la lésion

- Vaporisation laser
- Cryothérapie
- Coagulation froide (ou électrocoagulation)
- Acide trichloracétique
- Thérapie photodynamique

Traitements médicamenteux

- Efudix® (5-fluorouracil)

[21] Conduite à tenir devant une femme ayant un frottis cervico-utérin anormal (recommandations ANAES 2002) : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf

6.2.2 Lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales

6.2.2.1 Question 11 : Parmi les femmes porteuses de lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (CIN 1), sur quels critères peut-on décider d'une surveillance simple ? Et le cas échéant, quel délai de surveillance proposer ?

6.2.2.1.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 40) ayant une lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade (CIN 1 ou LSIL dans la littérature).

Interventions prises en compte : suivi simple.

Critères de jugement : régression, persistance ou progression des lésions ; facteurs associés à l'évolution des lésions (âge, infection à HPV à haut risque initiale (notamment HPV16), immuno-marquage $p16^{INK4a}$ initial, cytologie initiale, taille de la lésion).

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier 27 références.

À la lecture des textes intégraux, il s'est avéré que pour l'une d'entre elles [NOGARA2013], aucun résultat ne concernait la question posée (toutes les femmes étaient traitées par électrorésection à l'anse diathermique après une cytologie LSIL persistante). Une autre étude [TRINGLER2007] a été exclue car après les différentes étapes de sélection de la population, les analyses ont finalement porté sur moins de 40 patientes avec une histologie CIN 1. Trois études ont été exclues car elles portaient seulement en partie sur des femmes ayant une lésion histologique de bas grade et aucun résultat n'était présenté spécifiquement pour ces lésions [INAMINE2012] [PRETORIUS2006] [TIERSMA2005]. Enfin, une étude [WILKINSON2015] n'a pas été retenue car les patientes étaient toutes âgées de moins de 25 ans.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 21 références pour lesquelles une analyse critique a été réalisée.

Critère	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Données de régression, persistance, progression	21	[CASTLE2011] [CORTECCHIA2013] [DACOSTA2015] [DELPINO2009] [DUNN2008] [ELIT2011] [GIORGIROSSI2013A] [GONZALEZBOSQUET2010] [GURUMURTHY2014] [HO2011] [KIM2012] [LI2014] [LIAO2014] [MILLS2015] [OZAKI2011] [PACCHIAROTTI2014] [PARK2007A] [RAZMPOOSH2014] [SASTREGARAU2004] [WANG2013] [YOKOYAMA2003]
HPV initial comme facteur pronostic de progression	11	[CASTLE2011] [DELPINO2009] [ELIT2011] [GONZALEZBOSQUET2010] [GURUMURTHY2014] [LIAO2014] [MILLS2015] [OZAKI2011] [RAZMPOOSH2014] [SASTREGARAU2004] [WANG2013]
P16 initiale comme facteur pronostic de progression	8	[CORTECCHIA2013] [DACOSTA2015] [DELPINO2009] [LIAO2014] [MILLS2015] [OZAKI2011] [PACCHIAROTTI2014] [RAZMPOOSH2014]
Autres facteurs pronostics de progression potentiels (âge, cytologie à l'inclusion)	8	[CASTLE2011] [DACOSTA2015] [DELPINO2009] [GONZALEZBOSQUET2010] [GURUMURTHY2014] [LIAO2014] [MILLS2015] [SASTREGARAU2004]

6.2.2.1.2 Synthèse des données de la littérature

Les résultats détaillés de chacune des études analysées sont présentés dans le tableau 11 des annexes. D'un point de vue méthodologique général, il a été vérifié que les résultats des études présentées portent bien sur une population de femmes ayant une lésion de bas grade confirmée histologiquement. Les articles ne se basant que sur des lésions cytologiques ont par conséquent été exclus de cette synthèse. Par ailleurs, du fait du manque de reproductibilité du diagnostic histologique des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade[22], il a été recherché spécifiquement si un diagnostic consensuel avait été réalisé. Les résultats issus de ces articles ont été considérés comme de meilleure qualité. Enfin, la nomenclature de l'OMS 2014[23] recommande d'utiliser le terme de « lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade (CIN 1) ». Néanmoins, la terminologie utilisée dans les paragraphes qui suivent a été celle utilisée dans les articles cités (le plus souvent CIN 1, qui correspond à la nomenclature de l'OMS 2003).

ÉVOLUTION DES LÉSIONS CIN 1 EN L'ABSENCE DE TRAITEMENT

Les données de régression, persistance et progression des lésions histologiques CIN 1 sont synthétisées dans le tableau 24. Les définitions de régression, de persistance ou de progression peuvent varier entre les études. De manière générale, est considérée comme une régression un résultat final cytologique ou histologique normal (< CIN 1), comme une persistance, un résultat final histologique CIN 1 et comme une progression, un résultat final histologique CIN 2/3 ou CIN 2+. Quelques études ont également fondé leur définition d'une progression sur un résultat final cytologique HSIL+ (ceci a alors été précisé dans le tableau 24). Les temps de suivi sont également variables entre les études (1 an à 6 ans) et une étude n'a pas précisé de temps de suivi moyen, la seule information disponible étant que les patientes ont été suivies au moins 6 mois [RAZMPOOSH2014].

[22] Stoler MH, Ronnett BM, Joste NE, Hunt WC, Cuzick J, Wheeler CM; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. The Interpretive Variability of Cervical Biopsies and Its Relationship to HPV Status. Am J Surg Pathol. 2015 Jun;39(6):729-36.

[23] WHO Classification of tumours : Chapter 7 : Tumours of the uterine cervix

Régression de lésions histologiques CIN 1

Entre 28,7 % et 80,1 % des lésions CIN 1 ont régressé au cours du suivi dans les 13 études ayant fourni des chiffres à ce sujet [CORTECCHIA2013] [DACOSTA2015] [DELPINO2009] [DUNN2008] [GIORGIROSSI2013A] [HO2011] [LI2014] [LIAO2014] [OZAKI2011] [PARK2007A] [RAZMPOOSH2014] [SASTREGARAU2004] [YOKOYAMA2003]. La majeure partie des données disponibles concerne des populations suivies en moyenne pendant 2 ans : à cette échéance, et pour les études dans lesquelles une validation du diagnostic de lésion initiale CIN 1 a été réalisée, entre 77 % et 80,1 % des lésions CIN 1 ont régressé. Les proportions de lésions ayant régressé sont assez comparables quelle que soit la durée de suivi considérée. Cependant, aucun test statistique comparant les taux de régression en fonction du délai depuis le diagnostic initial n'a été réalisé dans les études considérées.

Persistance de lésions histologiques CIN 1

Entre 5,4 % et 42,0 % des lésions CIN 1 ont persisté au cours du suivi dans les 13 études ayant fourni des chiffres à ce sujet [DACOSTA2015] [DELPINO2009] [DUNN2008] [ELIT2011] [GIORGIROSSI2013A] [HO2011] [LI2014] [LIAO2014] [OZAKI2011] [PARK2007A] [RAZMPOOSH2014] [SASTREGARAU2004] [YOKOYAMA2003]. À l'échéance des 2 ans, plus spécifiquement, et pour les études dans lesquelles une validation du diagnostic de lésion initiale CIN 1 a été réalisée, entre 5,4 % et 16 % des lésions persistaient. Les taux de persistance ne semblent pas évoluer avec la durée de suivi. Cependant, aucun test statistique comparant les taux de persistance en fonction du délai depuis le diagnostic initial n'a été réalisé dans les études considérées.

Progression de lésions histologiques CIN 1

- Progression vers des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade

Les études prises en compte présentent des chiffres de progression de lésions histologiques CIN 1 vers des lésions histologiques CIN 2/3 ou CIN 2+ (ou des lésions cytologiques HSIL+ dans quelques rares cas). Selon les études, entre 1 % et 33,4 % des lésions CIN 1 ont progressé. À l'échéance des 2 ans plus spécifiquement, et pour les études ayant bénéficié d'une validation du diagnostic de lésion initiale CIN 1 et se basant sur un résultat final histologique, les taux de progression vers des lésions CIN 2/3 ou CIN 2+ varient entre 4,9 % et 7,1 %. Par ailleurs, le taux de progression est inférieur à 22 % dans toutes les études sauf une [DACOSTA2015]. Cette étude porte sur un suivi moyen d'un an et est également la seule à observer un taux de régression de lésion inférieur à celui des taux de persistance ou progression de lésions CIN 1. Dans toutes les autres études pour lesquelles les trois taux (régression, persistance et progression) sont disponibles, ce sont les taux de régression qui sont les plus importants et les taux de progression qui sont les plus faibles [DELPINO2009] [DUNN2008] [GIORGIROSSI2013A] [HO2011] [LI2014] [LIAO2014] [OZAKI2011] [PARK2007A] [RAZMPOOSH2014] [SASTREGARAU2004] [YOKOYAMA2003].

Les taux de progression ne semblent pas évoluer avec la durée de suivi. Cependant, aucun test statistique comparant les taux de progression des lésions CIN 1 en fonction du délai depuis le diagnostic initial n'a été réalisé dans les études considérées.

- Progression vers des cancers invasifs

Parmi les 12 études ayant mentionné explicitement la survenue (ou non) de lésion invasive au cours du suivi [CORTECCHIA2013] [GIORGIROSSI2013A] [GONZALEZBOSQUET2010] [GURUMURTHY2014] [HO2011] [LIAO20] [OZAKI2011] [PACCHIAROTTI2014] [RAZMPOOSH2014] [SASTREGARAU2004] [WANG2013] [YOKOYAMA2003], une seule a rapporté deux cas de cancers invasifs parmi 19 progressions survenues pendant 6 ans après une histologie normale ou CIN 1 (le nombre de cancers survenus après une histologie CIN 1 initiale spécifiquement n'est pas précisé) [WANG2013]. Toutes les autres études ont précisé qu'aucun cas de cancer invasif n'avait été diagnostiqué au cours du suivi.

FACTEURS ASSOCIÉS À LA PROGRESSION DES LÉSIONS CIN 1

Quelques études ont évalué la valeur pronostique de certaines variables sur la progression des lésions histologiques CIN 1 vers des lésions CIN 2/3 ou 2+. Ces études ont ainsi étudié la valeur pronostique d'un test HPV initial (notamment HPV 16), d'un immuno-marquage $p16^{INK4a}$ initial, de l'âge des patientes ou du type de lésion cytologique initiale. Pour cette partie, la réalisation d'un consensus du diagnostic histologique n'a pas été prise en compte comme critère de qualité des études car le nombre d'études pour chaque critère était trop faible.

Positivité d'un test HPV initial

Les données des 10 études analysant la valeur pronostique d'un test HPV réalisé en début de suivi sur le risque de progression des lésions histologiques CIN 1 sont synthétisées dans le tableau 25 [CASTLE2011] [DELPINO2009] [ELIT2011] [GIORGIROSSI2013A] [GONZALEZBOSQUET2010] [GURUMURTHY2014] [LIAO2014] [OZAKI2011] [RAZMPOOSH2014] [WANG2013]. Les résultats de deux autres études ne sont pas présentés dans ce tableau de synthèse car ils s'appuient sur l'utilisation d'un test PreTect™ HPV Proofer [GIORGIROSSI2013A] ou concernent la progression et la persistance sans distinction [LI2014].

Six études se sont fondées sur les résultats d'un test HC2® initial et les résultats sont plutôt cohérents entre les études :

- seule une étude présente des résultats comparables chez les femmes ayant un résultat du test HPV à haut risque initial positif ou négatif [CASTLE2011] ;
- les cinq autres études font état d'un taux de progression des lésions CIN 1 vers des lésions CIN 2/3 ou 2+ plus important chez les femmes ayant un test HPV à haut risque initial positif par rapport à celles ayant un test négatif [DELPINO2009] [ELIT2011] [LIAO2014] [OZAKI2011] [WANG2013].

Trois autres études présentent des données à partir d'autres tests : une à partir d'un test Clart® HPV [GONZALEZBOSQUET2010] et deux à partir de tests PCR [GURUMURTHY2014] [RAZMPOOSH2014]. Les résultats de deux de ces études sont cohérents avec ceux de la majorité des études utilisant un test HC2® : le taux de progression des lésions CIN 1 vers des lésions CIN 2/3 ou 2+ est plus important chez les femmes ayant un test HPV à haut risque positif initial [GONZALEZBOSQUET2010] [GURUMURTHY2014], alors que c'est l'inverse dans l'étude de Razmpoosh *et al.* [RAZMPOOSH2014]. Cependant, cette étude s'appuie sur un faible effectif de femmes ayant un test HPV à haut risque initial positif.

Enfin, ces différences potentielles sont non significatives dans toutes les études ayant réalisé des tests statistiques [DELPINO2009] [GONZALEZBOSQUET2010] [GURUMURTHY2014] [LIAO2014].

Infection initiale par HPV16

Les données des six études analysant la valeur pronostique d'une infection initiale à HPV 16 (ou HPV 16/18 pour une étude) sur le risque de progression des lésions histologiques CIN 1 sont synthétisées dans le tableau 26 [CASTLE2011] [GONZALEZBOSQUET2010] [GURUMURTHY2014] [MILLS2015] [RAZMPOOSH2014] [SASTREGARAU2004].

Les résultats des cinq études se concentrant sur l'infection à HPV 16 sont cohérents : le taux de progression de 8 mois à 2 ans vers une lésion CIN 2/3 ou CIN 2+ est plus élevé chez les femmes infectées par HPV 16 par rapport aux femmes infectées par un HPV à haut risque différent de l'HPV 16, en début de suivi (entre 18,8 % et 23,1 % *vs* entre 5,6 % et 17,1 %). Cependant, l'infection à HPV 16 n'est pas significativement associée au risque de progression des lésions CIN 1 dans deux études ayant réalisé des tests statistiques [GONZALEZBOSQUET2010] [GURUMURTHY2014] et à la limite de la significativité statistique dans une troisième [MILLS2015].

Le taux de progression est plus élevé et de l'ordre de 30 % dans l'étude considérant l'infection à HPV 16 ou 18 [SASTREGARAU2004].

Positivité de l'immuno-marquage p16^{INK4a} initial

Les données des sept études analysant la valeur pronostique de l'immuno-marquage p16^{INK4a} réalisé en début de suivi sur le risque de progression des lésions histologiques CIN 1 sont synthétisées dans le tableau 27 [CORTECCHIA2013] [DELPINO2009] [LIAO2014] [MILLS2015] [OZAKI2011] [PACCHIAROTTI2014] [RAZMPOOSH2014].

Les résultats de ces études sont cohérents : ils mettent en évidence un taux de progression des lésions CIN 1 vers les lésions CIN 2/3 ou 2+ plus élevé chez les femmes ayant un immuno-marquage p16^{INK4a} initial positif par rapport à celles ayant un immuno-marquage négatif. Cependant cette différence n'est significative que pour trois études qui ont présenté un test statistique [CORTECCHIA2013] [DELPINO2009] [LIAO2014] et non significative dans une quatrième [MILLS2015]. De plus, il est à noter que dans l'étude de Cortecchia *et al.* la différence n'est significative qu'à l'échéance d'un an, elle ne l'est plus à 2 et 3 ans [CORTECCHIA2013]. Il est à noter que ces deux dernières études sont celles ayant les effectifs les plus importants [CORTECCHIA 2013] [MILLS2015].

L'étude de Da Costa *et al.* [DACOSTA2015] a également présenté des données sur la progression des lésions CIN 1 en fonction du résultat d'un immuno-marquage initial. Ces résultats n'ont cependant pas été intégrés au tableau de synthèse car ils ne sont pas comparables à ceux des autres études (le pourcentage de femmes ayant un immuno-marquage initial positif n'est pas précisé). Les résultats de cette étude indiquent que 45,4 % des lésions ayant progressé, 32,0 % des lésions ayant persisté et 15,7 % des lésions ayant régressé étaient associées à un immuno-marquage positif. Un test statistique a été réalisé et a mis en évidence une absence de différence significative entre ces pourcentages (p = 0,126).

Âge des patientes au diagnostic

Les données sur la valeur pronostique de l'âge au diagnostic sur le risque de progression de lésions histologiques CIN 1 ne sont présentées que dans cinq études [DACOSTA2015] [DELPINO2009] [GONZALEZBOSQUET2010] [GURUMURTHY2014] [LIAO2014] (voir les résultats détaillés de chaque étude dans le tableau 11 des annexes ou ci-dessous pour la synthèse).

Les résultats ne sont pas concordants entre les différentes études :

- quatre études ne mettent pas en évidence de différence significative du taux de progression des lésions CIN 1 vers CIN 2/3 ou 2+ selon l'âge au diagnostic :
    - Gonzalez-Bosquet *et al.* : p = 0,39 [GONZALEZBOSQUET2010] ;
    - Gurumurthy *et al.* : référence 20-29 ans ; RR 30-39 ans = 1,16 [IC95 % = 0,46-2,96] ; RR 40-59 ans = 0,32 [IC95 % = 0,07-1,43] [GURUMURTHY2014] ;
    - Liao *et al.* : référence < 40 ans ; OR ≥ 40 ans = 2,09 [IC95 % = 0,38-11,48] ;
    - Da Costa *et al.* : pas de différence significative (p = 0,073) de l'âge moyen au diagnostic des patientes ayant eu par la suite une régression (âge moyen = 28,8 ans), une persistance (âge moyen = 25,4 ans) ou une progression de leur lésion (âge moyen = 33,3 ans) ;
- une étude met en évidence un risque de progression significativement accru après 30 ans : taux de progression avant 30 ans = 4,5 % *versus* taux après 30 ans = 15,3 % ; p = 0,047 [DELPINO2009].

Par ailleurs une étude met en évidence un risque de régression significativement accru avant 30 ans : taux de régression avant 30 ans = 61,5 % *versus* taux après 30 ans = 36,8 % ; p = 0,03 [SASTREGARAU2004], ce qui semble aller dans le sens des résultats de Del Pino *et al.*

Type de lésion cytologique initiale

Quatre études ont pris en compte le type de lésion cytologique initiale [CASTLE2011] [DELPINO2009] [GURUMURTHY2014] [MILLS2015] (tableau 28). Les résultats de ces études ne sont pas concordants :

- une étude n'a pas mis en évidence de différence significative :
    - Gurumuthy *et al.* mentionnent que le résultat de la cytologie initiale n'est pas associé au risque de progression des lésions CIN 1 mais aucun détail n'est donné [GURUMURTHY2014] ;
- trois études ont mis en évidence une différence significative :
    - Del Pino *et al.* ont mis en évidence un taux de progression significativement plus élevé chez les femmes ayant eu une cytologie initiale HSIL (100 %) par rapport à celles ayant eu une cytologie initiale inférieure à HSIL (9,3 % ; p = 0,03) [DELPINO2009]. Cependant ces résultats reposent sur des effectifs très faibles, seulement deux femmes ayant eu une cytologie initiale HSIL ;
    - Castle *et al.* ont mis en évidence un taux de progression significativement plus élevé chez les femmes ayant eu une cytologie initiale HSIL+ = 19,2 % par rapport à celle ayant une cytologie inférieure à HSIL = 9,6 % ; p = 0,05 [CASTLE2011] ;
    - Mills *et al.* ont mis en évidence un taux de progression significativement plus élevé chez les femmes ayant eu une cytologie initiale HSIL par rapport à celles ayant eu une cytologie initiale inférieure à HSIL (p = 0,02) [MILLS2015].

Ces deux dernières études [CASTLE2011][MILLS2015] sont celles ayant les effectifs les plus importants.

Taille de la lésion initiale

Aucune étude n'a pris en compte ce potentiel facteur pronostique de progression des lésions CIN 1.

Tableau 24 : Régression, persistance et progression des lésions CIN 1 avec suivi simple (études ordonnées selon la durée moyenne du suivi)

Référence	Vérification du diagnostic CIN 1 initial	Critère d'évaluation	Suivi moyen	Âge moyen ou médian	Effectif	Résultats		
						Régression	Persistance	Progression (histologie sauf mention contraire)
MILLS2015	Oui	histo	8 mois	np	524	np	np	CIN 2/3 : 63 (12,0 %)
DACOSTA2015	Oui	histo	1 an	25,4 à 33,3 ans	66	19 (28,7 %)	25 (37,9 %)	CIN 2/3 : 22 (33,4 %)
HO2011	Oui	histo	12 mois	29,8 ans	143	100 (69,9 %)	36 (25,5 %)	CIN 2/3 : 7 (4,9 %)
OZAKI2011	Oui	histo ou cyto	17 mois	np	99	76 (77 %)	16 (16 %)	CIN 2/3 ou HSIL[1] : 7 (7 %)
ELIT2011	Oui	histo	18 mois	np	206	np	11 (5,4 %)	CIN 2/3 : 10 (4,9 %)
PACCHIAROTTI2014	Oui	histo	1,86 ans	36,9 ans	113	np	np	CIN 2+ : 8 (7,1 %)
CASTLE2011	Non	histo	2 ans	23 ans	594	np	np	CIN 3 : 61 (10,3 % [IC95 % = 7,9-13,0])
DUNN2008	Non	histo ou cyto	2 ans	27 ans	176	93 (52,8 %)	66 (37,5 %)	CIN 2+ : 17 (9,7 %)
GONZALEZBOSQUET 2010	Non	histo	24 mois	22,89 ans	174	np	np	CIN 2/3 : 24 (13,7 %)
KIM2012[2]	Non	histo	24 mois	42 ans	271	np	np	CIN 2+ : 40 (14,8 %)
LI2014	Non	histo	2 ans	38 ans	74	42 (56,7 %)	25 (33,8 %)	CIN 2/3 : 7 (9,5 %)
LIAO2014	Oui	histo	2 ans	38,32 ans	133	107 (80,1 %)	19 (14,3 %)	CIN 2+ : 7 (5,3 %)
PARK2007A	Non	histo ou cyto	24 mois	31 ans	60	22 (36,7 %)	25 (41,7 %)	HSIL [1] : 13 (21,7 %)
SASTREGARAU2004	Non	histo	24 mois	31 ans	86	41 (47,7 %)	27 (31,4 %)	CIN 2/3 : 18 (20,9 %)
GIORGIROSSI2013A	Non	histo	25 mois	35,6 ans	192	144 (75,0 %)	46 (24,0 %)	CIN 2+ : 2 (1,0 %)
YOKOYAMA2003	Non	histo	28,9 mois	np	114	73 (64,0 %)	33 (28,9 %)	CIN 3+ : 8 (7,0 %)
DELPINO2009	Oui	histo	29 mois	30,6 à 36,4 ans	138	66 (47,8 %)	58 (42,0 %)	CIN 2/3 : 14 (10,1 %)
CORTECCHIA2013	Non	cyto ou histo	1 an	35 ans	582	241 (41,4 %)	np	CIN 2+ [1] : 31 (5,3 %)
			2 ans		215	122 (56,7 %)	np	CIN 2+ [1] : 18 (8,4 %)
			3 ans		58	31 (53,4 %)	np	CIN 2+ [1] : 7 (12,1 %)
			totalité du suivi		1 262	394 (31,2 %)	np	CIN 2+[1] : 56 (4,4 %)

Référence	Vérification du diagnostic CIN 1 initial	Critère d'évaluation	Suivi moyen	Âge moyen ou médian	Effectif	Résultats		
						Régression	Persistance	Progression (histologie sauf mention contraire)
GURUMURTHY2014	Oui en partie[3]	histo	3 ans	29 ans	171	np	np	CIN 2+ : 21 (12,3 %)
WANG2013	Non	histo	6 ans	39 ans	99	np	np	CIN 2+ : 8 (8,1 %)
RAZMPOOSH2014	Oui	histo	np	29,3 ans	64	40 (62,5 %)	18 (28,1 %)	6 (9,4 %)

Référence	Vérification du diagnostic CIN 1 initial	Critère d'évaluation	Suivi moyen	Âge moyen ou médian	Effectif	Résultats		
						Régression	Persistance	Progression (histologie sauf mention contraire)

IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; cyto : cytologie ; histo : histologie ; np : non précisé ; [1] : histologie ou cytologie ; [2] : population de femmes infectées par HPV à haut risque; [3] : relecture pour contrôle d'une partie des cas seulement

Tableau 25 : Progression des lésions CIN 1 selon le résultat d'un HPV à haut risque initial

Référence	Type de test	Critère d'évaluation	Effectif total	Effectif progression	HPV HR + initial	Résultats		
						Progression HPV HR +	Progression HPV HR -	Test différence
CASTLE 2011	HC2®	CIN 3 à 2 ans	594	61 (10,3 %)	Np	6,1 %	7,4 %	np
DELPINO2009	HC2®	CIN 2/3 à 29 mois	138	14 (10,1 %)	129 (93,5 %)	14 (10,9 %)	0 (0 %)	p = 0,16 (charge virale)
ELIT 2011	HC2®	CIN 2/3 à 18 mois	209	10 (4,8 %)	134 (64,1 %)	10 (7,5 %)	0 (0 %)	np
LIAO 2014	HC2®	CIN 2+ à 2 ans	133	7 (5,3 %)	98 (73,7 %)	7 (7,1 %)	0 (0 %)	p = 0,345
OZAKI 2011	HC2®	CIN 2/3 à 17 mois	99	7 (7,1 %)	Np	7	0	np
WANG 2013	HC2®	CIN 2+ à 6 ans	99	8 (8,1 %)	57 (57,6 %)	8 (14,0 %)	0 (0 %)	np
GONZALEZBOSQUET 2010	Clart® HPV	CIN 2/3 à 24 mois	174	24 (13,8 %)	102 (58,6 %)	18 (17,6 %)	6 (8,3 %)	p = 0,3
GURUMURTHY2014	PCR	CIN 2+ à 3 ans	171	21 (12,3 %)	80 (46,8 %)	13 (16,3 %)	6 (8 %)	RR = 2,06 [IC95 % = 0,78-5,41]
RAZMPOOSH2014	PCR	CIN 2/3, HSIL	64	6 (9,4 %)	46 (71,9 %)	4 (8,7 %)	2 (11,1 %)	np

IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé ;

Tableau 26 : Progression des lésions CIN 1 selon l'infection à HPV 16 (ou 16/18) initial

Référence	Type de test	Critère d'évaluation	Effectif total	Effectif progression	HPV16+ initial	Résultats		
						Progression HPV16+	Progression HPV16-[1]	Test HPV 16 comme facteur de risque de progression
CASTLE2011	PCR	CIN 3 à 2 ans	594	61 (10,3 %)	np	22,1 %	np	np
GONZALEZBOSQUET 2010	Clart® HPV	CIN 2/3 à 24 mois	174	24 (13,8 %)	32 (18,4 %)	6 (18,8 %)	12/70 (17,1 %)	p = 0,39
GURUMURTHY2014	PCR	CIN 2+ à 3 ans	171	21 (12,3 %)	26 (15,2 %)	6 (23,1 %)	7/54 (13,0 %)	RR = 2,33 [IC95 % = 0,89-6,14]
MILLS2015	PCR	CIN 2/3 à 8 mois	524	63 (12,0 %)	85 (16,2 %)	18 (21,2 %)	np	OR ajusté = 2,0 [IC95% = 1,0-3,7]
RAZMPOOSH2014	PCR	CIN 2/3 et HSIL	64	6 (9,4 %)	10 (15,6 %)	2 (20 %)	2/36 (5,6 %)	np
SASTREGARAU2004[2]	PCR	CIN 2/3 à 24 mois	86	18 (20,9 %)	28 (32,6 %)	10 (35,7 %)	np	np

IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé ; [1] : HPV à haut risque + mais HPV 16- ; [2] : HPV 16/18, dont 26 HPV 16 et 2 HPV 18

Tableau 27 : Progression des lésions CIN 1 selon le résultat d'un immuno-marquage p16^{INK4a} initial

Référence	Type de test	Critère d'évaluation	Effectif total	Effectif progression	p16+ initiale	Résultats		
						Progression p16+	Progression p16-	Test différence
CORTECCHIA 2013	p16	CIN 2+ à 1 an	582	31 (5,3 %)	179 (30,8 %)	22 (12,3 %)	9 (2,2 %)	Rate ratio = 5,50 [IC95 % = 2,59-11,71]
		CIN 2+ à 2 ans	215	18 (8,4 %)	81 (37,7 %)	8 (9,9%)	10 (7,5 %)	Rate ratio = 1,32 [IC95 % = 0,54-3,22]
		CIN 2+ à 3 ans	58	7 (12,1 %)	23 (39,7 %)	3 (13,0 %)	4 (11,4 %)	Rate ratio = 1,14 [IC95 % = 0,28-4,64]
DELPINO2009	p16	CIN 2/3 à 29 mois	138	14 (10,1 %)	77 (55,8 %)	14 (18,2 %)	0 (0 %)	p < 0,001
LIAO2014	p16	CIN 2+ à 2 ans	133	7 (5,3 %)	56 (42,1 %)	6 (10,7 %)	1 (1,3 %)	OR = 9,94 [IC95 % = 1,13-87,79]
MILLS2015	p16	CIN 2/3 à 8 mois	524	63 (12,0 %)	247 (47,1 %)	37 (15,0 %)	26 (9,4 %)	p = 0,06 ; OR ajusté = 1,6 [IC95% = 0,91-2,8]
OZAKI2011	p16	CIN 2/3 à 17 mois	99	7 (7,1 %)	np	6	1	np
PACCHIAROTTI 2014	p16	CIN 2+ à 1,86 ans	113	8 (7,1 %)	58 (51,3 %)	6 (10,3 %)	1 (2,0 %)	np
RAZMPOOSH 2014	p16	CIN 2/3 et HSIL	64	6 (9,4 %)	30 (46,9 %)	5 (16,7 %)	1 (2,9 %)	np

IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé

Tableau 28 : Progression des lésions CIN 1 quand la cytologie initiale est HSIL+ ou HSIL-

Référence	Critère d'évaluation	Effectif progression/total	Résultats de progression		
			HSIL+ à l'inclusion	HSIL-à l'inclusion	Test différence
MILLS2015	CIN 2/3 à 8 mois	63/524	14/64 (21,9 %)	49/460 (10,7 %)	p = 0,02
CASTLE2011	CIN 3 à 2 ans	61/594	19,2 %	9,6 %	p = 0,05
DELPINO2009	CIN 2/3 à 29 mois	14/138	2/2 (100 %)	0/12 (0 %)	p = 0,03
GURUMURTHY 2014	CIN 2+ à 3 ans	21/171	np	np	non significatif

np : non précisé

6.2.2.1.3 Conclusions et niveaux de preuve

TAUX DE DIAGNOSTIC DE LÉSION APRÈS SURVEILLANCE SIMPLE D'UNE LÉSION HISTOLOGIQUE MALPIGHIENNE INTRA-ÉPITHÉLIALE DE BAS GRADE

Les résultats des études retenues sont très hétérogènes ; le critère de validation du diagnostic initial de lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade par un consensus a été retenu pour identifier les études de meilleure qualité.

Les lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (CIN 1 dans la littérature prise en compte) présentent un taux de régression à 2 ans compris entre 77 % et 80,1 %, un taux de persistance à 2 ans compris entre 5,1 % et 16 % et un taux de progression vers des lésions CIN 2+ à 2 ans compris entre 4,9 % et 7,1 % (*niveau de preuve B2*). Le taux de progression des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade vers une lésion invasive est très faible (deux cas mentionnés sur l'ensemble de la littérature retenue) (*niveau de preuve B2*).

FACTEURS INFLUENÇANT LE RISQUE D'ÉVOLUTION DES LÉSIONS

Cytologie initiale

Une cytologie initiale de haut grade (qui correspond donc à une discordance cytohistologique) est associée à un risque de lésion histologique de haut grade significativement plus important par rapport à une cytologie initiale inférieure ou égale à bas grade (*niveau de preuve C*).

Âge au diagnostic initial

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la valeur pronostique du risque de progression des lésions CIN 1 selon l'âge au diagnostic (*niveau de preuve C*).

Infection à HPV *à* haut risque initiale

Une infection initiale à un HPV est associée à un taux de progression plus élevé que celui observé en cas d'absence d'infection à HPV. Une infection initiale à un HPV 16 est associée à un taux de progression plus élevé que celui observé en cas d'infection à HPV à haut risque différent de l'HPV 16. Cependant ces différences ne sont pas significatives (*niveau de preuve C*).

$p16^{INK4a}$ par immunohistochimie initiale

Un test d'immuno-marquage $p16^{INK4a}$ initial positif est associé à un taux de progression plus élevé que celui observé avec un test négatif ; cependant, ces différences ne sont pas significatives (*niveau de preuve C*).

Taille de la lésion

Aucune donnée ne renseigne la valeur pronostique de la taille de la lésion sur le risque de lésion ultérieure (*niveau de preuve D*).

6.2.2.1.4 Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient sur les données de la littérature pour le choix des critères définissant les groupes de femmes à surveiller, et sur l'avis des experts pour les modalités de surveillance.

Un traitement n'est pas recommandé de façon systématique en cas de diagnostic d'une lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade. La décision de traitement ne sera envisagée qu'après une période de surveillance de 24 mois, après information et acceptation de la patiente.

En cas de lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade, plusieurs situations sont à distinguer selon la cytologie initiale :

- en cas de cytologie initiale ASC-US ou LSIL, une surveillance par cytologie **OU** test HPV à 12 mois est recommandée ;
- en cas de cytologie initiale ASC-H, AGC ou HSIL, l'attitude va dépendre de la qualité de la colposcopie initiale :
    - si la colposcopie était satisfaisante (ZT1 ou ZT2), une cytologie, une colposcopie et un examen vaginal sont recommandés à 6 mois ;
    - si la colposcopie était non satisfaisante (ZT3), une colposcopie de contrôle et/ou un curetage endocervical est (sont) recommandé(s).

6.2.2.2 Question 12 : Une surveillance simple peut-elle être proposée pour certaines femmes présentant des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (CIN 2 ou 3) ?

6.2.2.2.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 40) ayant une lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade (CIN 2/3 ou HSIL dans la littérature).

Interventions prises en compte : suivi simple.

Critères de jugement : régression, persistance ou progression des lésions ; facteurs associés à l'évolution des lésions (âge, infection à HPV à haut risque initiale (notamment HPV16), immuno-marquage $p16^{INK4a}$ initial, cytologie initiale, taille de la lésion).

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier 20 références.

À la lecture des textes intégraux, six d'entre elles [MCALLUM2011] [MONTEIRO2010] [MOORE2007] [MOSCICKI2010] [WILKINSON2015] [FUCHS2007A] n'ont pas été retenues car les patientes étaient toutes âgées de moins de 25 ans. Une autre étude [AGRAMUNT2013] n'a pas été retenue car elle porte sur le suivi simple de femmes ayant une lésion cytologique et non histologique de haut grade. Enfin, une étude [KRUSE2004A] a été exclue car après les différentes étapes de sélection de la population, il s'est avéré que les analyses ont finalement porté sur moins de 40 patientes avec une histologie CIN 2/3.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 12 références pour lesquelles une analyse critique a été réalisée. Il est à noter que parmi ces 12 études, les deux publications de Discacciatti *et al.* correspondent à l'analyse de la même base de données mais sur différents critères [DISCACCIATI2011] [DISCACCIATI2014]. Il en est de même pour les études de Nogawa *et al.* et Okadome *et al.* [NOGAWA2013] [OKADOME2014].

Intervention	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Données de régression, persistance, progression	10	[CASTLE2009B] [DISCACCIATI2011] [GUEDES2010] [HO2011] [KRUSE2004] [MOTAMEDI2015] [NOGAWA2013] [TRIMBLE2005] [VANDELFT2011] [YOKOYAMA2003]
Facteur pronostic de progression	7	[DISCACCIATI2011] [DISCACCIATI2014] [KRUSE2004] [MOTAMEDI2015] [NOGAWA2013] [OKADOME2014] [TRIMBLE2005]

6.2.2.2.2 Synthèse des données de la littérature

Les résultats détaillés de chacune des études analysées sont présentés dans le tableau 12 des annexes. D'un point de vue méthodologique général, il a été vérifié que les résultats des études présentées portaient bien sur une population de femmes ayant une lésion de haut grade confirmée histologiquement. Les articles ne se fondant que sur des lésions cytologiques ont par conséquent été exclus de cette synthèse. Par ailleurs, compte tenu du caractère souvent polymorphe des lésions histologiques de haut grade, il a été recherché spécifiquement si un diagnostic consensuel et une recherche de p16 ont été réalisés (des lésions de bas grade sont parfois classifiées en lésions de haut grade lors d'un premier diagnostic). Les résultats issus de ces articles ont été considérés

comme de meilleure qualité clinique. Seules quatre études ont porté sur un diagnostic initial consensuel [HO2011] [KRUSE2004] [MOTAMEDI2015] [NOGAWA2013], et une seule a également réalisé un test de p16 afin de confirmer le diagnostic de CIN 2 [KRUSE2004]. Enfin, la nomenclature de l'OMS 2014[24] recommande d'utiliser le terme de « lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade (CIN 2 ou CIN 3) ». Néanmoins, la terminologie utilisée dans les paragraphes qui suivent a été celle utilisée dans les articles cités (le plus souvent CIN 2, parfois CIN 3 ou CIN 2/3, qui correspond à la nomenclature de l'OMS 2003).

ÉVOLUTION DES LÉSIONS CIN 2, CIN 2/3 OU CIN 3 EN L'ABSENCE DE TRAITEMENT

Les données de régression, de persistance et de progression des lésions histologiques CIN 2 ou CIN 2/3 sont synthétisées dans le tableau 29. La quasi-totalité des études portent sur des lésions initiales CIN 2 ; seules deux études portent sur des lésions CIN 2/3 [TRIMBLE2005] ou CIN 3 [MOTEMEDI2015]. Les définitions de régression, de persistance ou de progression ne sont pas homogènes entre les études. Dans ce tableau est considérée comme une progression, pour les lésions initiales CIN 2, un résultat histologique final CIN 3 et comme une persistance, un résultat histologique final CIN 2. Deux types de régression ont été distingués dans plusieurs études et rapportés dans ce tableau : la régression vers un résultat normal (histologique ou cytologique) et la régression vers une lésion histologique CIN 1 ou une cytologie ASC-US ou LSIL. Les résultats présentés dans le tableau 29 reprennent ceux présentés dans chacun des articles selon la définition de chacun de ces critères de régression et persistance. Les temps de suivi moyens sont assez courts et varient entre 4 mois et 28,9 mois. Il est à noter qu'une étude ne précise pas la durée de suivi [VANDELFT2011].

<u>Régression de lésions histologiques CIN 2 ou CIN 2/3</u>

- Régression vers une cytologie ou une histologie normale

Entre 27,3 % et 74,0 % des lésions CIN 2 ont régressé vers une histologie ou une cytologie normale au cours du suivi (3 mois à 1 an) d'après les trois études ayant fourni des chiffres à ce sujet [DISCACCIATI2011] [GUEDES2010] [HO2011]. La seule étude dans laquelle une validation du diagnostic de lésion initiale CIN 2 a été réalisée présente un taux de régression vers un résultat normal à 1 an de 54,0 % [HO2011].

Les proportions de lésions ayant régressé vers une cytologie ou une histologie normale augmentent avec la durée de suivi : les taux sont compris entre 27,3 % et 38,5 % à 3 mois et entre 48,5 % et 74,0 % à 1 an. Cependant, aucun test statistique comparant les taux de régression en fonction du délai depuis le diagnostic initial n'a été réalisé dans les études.

- Régression vers une histologie CIN 1 ou une cytologie ASC-US ou LSIL

Entre 20,9 % et 59,1 % des lésions CIN 2 ont régressé vers une lésion histologique CIN 1 ou cytologique ASC-US ou LSIL au cours du suivi d'après les trois études ayant fourni des chiffres à ce sujet [GUEDES2010] [HO2011] [NOGAWA2013]. Les deux études dans lesquelles une validation du diagnostic de lésion initiale CIN 2 a été réalisée présentent un taux de régression vers une histologie CIN 1 compris entre 22,2 % et 59,1 % [HO2011] [NOGAWA2013].

Les proportions de lésions ayant régressé vers une cytologie ASC-US ou LSIL ou une histologie CIN 1 diminuent avec la durée de suivi : le taux passe de 54,5 % à 3 mois à 27,3 % à 1 an d'après Guedes *et al.*, seule étude ayant pris en compte plusieurs temps de suivi et les deux types de régression [GUEDES2010].

Les résultats de cette même étude font apparaitre une augmentation du taux de régression vers un résultat normal concomitamment à une diminution du taux de régression vers une lésion CIN 1. De même, Discacciati *et al.* mettent en évidence une augmentation dans le temps du taux de régression vers un résultat normal concomitamment à une diminution du taux de persistance des

[24] WHO Classification of tumours : Chapter 7 : Tumours of the uterine cervix

lésions CIN 2 ou de régression vers une lésion CIN 1 [DISCACCIATI2011]. Cependant, aucun test statistique comparant les taux de régression en fonction du délai depuis le diagnostic initial n'a été réalisé dans les études considérées et les effectifs disponibles à chaque temps de suivi sont faibles dans ces études.

Persistance de lésions histologiques CIN 2

Entre 3,8 % et 45,1 % des lésions CIN 2 ont persisté au cours du suivi des cinq études ayant fourni des chiffres à ce sujet [GUEDES2010] [HO2011] [NOGAWA2013] [VANDELFT2011] [YOKOYAMA2003]. Pour les deux études dans lesquelles une validation du diagnostic de lésion initiale CIN 2 a été réalisée, entre 15,1 % et 19,0 % des lésions CIN 2 ont persisté [HO2011] [NOGAWA2013].

Une seule étude présente des données selon le temps de suivi et aucune tendance ne se dégage [GUEDES2010]. Cependant, aucun test statistique comparant les taux de persistance en fonction du délai depuis le diagnostic initial n'a été réalisé cette étude.

Progression de lésions histologiques CIN 2

- Progression vers des lésions CIN 3

Sept études présentent des chiffres de progression de lésions histologiques CIN 2 vers des lésions histologiques CIN 3 [DISCACCIATI2011] [GUEDES2010] [HO2011] [KRUSE2004] [NOGAWA2013] [VANDELFT2011] [YOKOYAMA2003]. Selon ces études, entre 2,6 % et 25,8 % des lésions CIN 2 ont progressé. Pour les trois études dans lesquelles une validation du diagnostic de lésion initiale CIN 2 a été réalisée, entre 4,8 % et 25,8 % des lésions CIN 2 ont progressé vers des lésions CIN 3 [HO2011] [KRUSE2004] [NOGAWA2013].

Les taux de progression semblent augmenter avec la durée de suivi : les taux sont compris entre 2,6 % et 6,1 % à 3 mois et entre 4,8 % et 23,2 % à 1 an. Au-delà d'un an, les taux de progression sont compris entre 15,4 % et 25,8 %. Cependant, aucun test statistique comparant les taux de progression en fonction du délai depuis le diagnostic initial n'a été réalisé dans les études considérées [DISCACCIATI2011] [GUEDES2010].

- Progression vers des lésions invasives

Parmi les six études ayant mentionné explicitement la survenue (ou non) de lésion invasive [DISCACCIATI2011] [GUEDES2010] [HO2011] [KRUSE2004] [NOGAWA2013] [VANDELFT2011], aucun cas de cancer invasif n'a été diagnostiqué au cours du suivi (1 à 2 ans) (tableau 12 des annexes). Seule une étude signale le diagnostic d'un adénocarcinome *in situ* [NOGAWA2013].

Modélisation de la régression des lésions CIN 2

Une analyse des données de l'étude ALTS a comparé les diagnostics de lésions CIN 3 et de lésions CIN 2 entre les trois bras de l'essai (colposcopie d'emblée *vs* colposcopie en cas de test HPV initial positif ou cytologie HSIL *vs* colposcopie uniquement en cas de cytologie HSIL) [CASTLE2009B] (tableau 12 des annexes). Les auteurs ont mis en évidence de manière indirecte la régression des lésions CIN 2. En effet, alors que le taux de diagnostic de lésions CIN 3 était similaire dans tous les bras, le diagnostic de lésions CIN 2 était plus fréquent dans le bras bénéficiant d'une colposcopie immédiate que dans les autres bras. Dans la mesure où le suivi et l'examen final (à 2 ans) étaient similaires dans les trois bras de l'étude, les auteurs ont déduit que ces différences n'étaient imputables qu'à la réalisation plus ou moins précoce de la colposcopie lors du suivi selon les bras. Les lésions CIN 2 auront été repérées dès l'inclusion dans le bras avec colposcopie d'emblée alors qu'une partie aura eu le temps de régresser avant la réalisation de la colposcopie dans les autres bras. Ces résultats sont cependant à interpréter avec précaution dans la mesure où ils reposent sur une hypothèse d'interprétation des données et non pas sur des chiffres de régression avérée.

Évolution des lésions CIN 3

L'article de Motamedi *et al.* a été analysé à part car il est le seul à porter uniquement sur des lésions histologiques initiales CIN 3. D'après cet article, sur un suivi moyen de 2,3 mois, seules 1,3 %

des lésions régressent vers une lésion CIN 1 ou inférieure alors que 98,7 % persistent en lésions histologiques de haut grade (CIN 2 ou CIN 3). Sur l'ensemble des 635 patientes incluses dans cette étude, 12 (1,9 %) présentent une lésion invasive à environ 4 semaines du diagnostic CIN 3 initial (tableau 29) [MOTAMEDI2015].

FACTEURS ASSOCIÉS À L'ÉVOLUTION DES LÉSIONS CIN 2 OU CIN 2/3

Quelques études ont par ailleurs évalué la valeur pronostique de certaines variables sur la progression ou la régression des lésions histologiques CIN 2 ou CIN 2/3. Pour chaque critère, très peu d'études sont disponibles.

Positivité d'un test HPV initial

Deux études ont évalué la valeur pronostique d'un test HPV initial positif [DISCACCIATI2014] [NOGAWA2013] (tableau 30). La comparaison des résultats de ces études n'est possible que sur les taux de régression et non de progression.

Dans ces deux études, le taux de régression à 1 ou 2 ans des lésions CIN 2 est plus élevé chez les femmes ayant un test HPV négatif que chez celles ayant un test HPV positif. Cependant, cette différence potentielle est non significative (p = 0,16) dans l'étude ayant réalisé un test statistique [DISCACCIATI2014].

Infection initiale par HPV16

Trois études ont évalué la valeur pronostique d'une infection initiale à HPV 16 [DISCACCIATI2014] [OKADOME2014] [TRIMBLE2005] (tableau 30). Deux études ont utilisé des tests PCR [DISCACCIATI2014] [TRIMBLE2005], la troisième s'étant appuyée sur un test Linear Array® [OKADOME2014]. Une étude porte sur des lésions histologiques initiales CIN 2/3 [TRIMBLE2005], les deux autres sur des lésions CIN 2 [DISCACCIATI2014] [OKADOME2014].

Dans ces études, le taux de régression des lésions CIN 2 est plus faible chez les femmes infectées par HPV 16 (36,4 % à 61,4 %) que chez celles infectées par HPV à haut risque différent de l'HPV 16 (68,5 %, donnée disponible dans une seule étude) [DISCACCIATI2014] [OKADOME2014]. Trimble *et al.* ont mis en évidence des résultats similaires à partir de lésions CIN 2/3, (taux de régression de 23,5 % pour HPV 16 +) [TRIMBLE2005].

L'infection par HPV 16 est significativement associée à l'évolution des lésions (p = 0,05 et p = 0,007) dans les deux études ayant réalisé un test statistique [DISCACCIATI2014] [OKADOME2014].

Une quatrième étude a fourni quelques données sur l'évolution des lésions CIN 3 selon l'infection à HPV 16 ou à HPV à haut risque différent de l'HPV 16 (tableau 12 des annexes) [MOTAMEDI2015]. D'après cette étude, les taux de lésions ayant régressé vers une lésion CIN 1 ou inférieure est plus important chez les femmes infectées par un HPV à haut risque différent de l'HPV 16 que chez les femmes ayant une infection à HPV 16 (2 % *vs* 0 %). Cependant, aucun test statistique ne compare cette différence et il est à noter que seuls trois cas de régression ont été observés sur l'ensemble des femmes étant infectées par un HPV à haut risque.

Âge des patientes

Les données sur la valeur pronostique de l'âge au diagnostic sur le risque de progression de lésions histologiques CIN 2 ou CIN 2/3 ne sont présentées que dans trois études [DISCACCIATI2011] [OKADOME2014] [TRIMBLE2005] (tableau 12 des annexes).

Dans les deux études sur lésions histologiques initiales CIN 2, les résultats de progression ou de régression ne sont pas détaillés selon l'âge des patientes mais les auteurs rapportent des résultats concordants indiquant que l'âge n'est pas un facteur pronostique de progression ou de régression des lésions CIN 2 (p = 0,68 dans les deux études) [DISCACCIATI2011] [OKADOME2014]. Dans l'étude sur lésions histologiques initiales CIN 2/3, l'âge n'est pas non plus un facteur prédictif de régression (p = 0,06) [TRIMBLE2005].

Positivité de l'immuno-marquage Ki67 initial

Une seule étude a évalué l'immuno-marquage Ki67 comme facteur pronostique de progression des lésions CIN 2/3 [KRUSE2004]. Les résultats sont en faveur de taux de non progression (en opposition à une progression vers une histologie CIN 3) plus faibles dans le cas d'un immuno-marquage initial qualifié à haut risque (taux de 79,7 %) que dans le cas d'un immuno-marquage à bas risque (taux de 100 %) (Immuno-marquage à bas risque = Si 90 combiné < 0,57 et MIDTHIRD < 30). Cependant, aucun test statistique comparant ces deux taux n'a été réalisé.

Il est à noter qu'aucune étude n'a analysé la p16 comme facteur pronostique de progression ou de régression des lésions CIN 2 ou 3. L'étude de Kruse *et al.* citée ci-dessus, l'avait uniquement utilisée d'un point de vue diagnostique [KRUSE2004].

Taille de la lésion initiale

Une seule étude a évalué la valeur pronostique de la taille de la lésion initiale [DISCACCIATI2011]. D'après cette étude, la différence de taux de régression des lésions CIN 2 par rapport au taux de progression ou de persistance n'est significative qu'à 3 mois du diagnostic initial (OR régression *vs* persistance/progression = 6,50 [IC95 % = 1,20-35,23]), indiquant un taux significativement plus élevé de régression lorsque la lésion est de petite taille (lésion étendue à un quadrant *vs* plus d'un quadrant). Pour les temps de suivi ultérieurs, les résultats sont similaires mais non significatifs.

Type de lésion cytologique initiale

Aucune étude n'a pris en compte ce potentiel facteur pronostique de progression ou de régression des lésions CIN 2 ou CIN 2/3.

Tableau 29 : Régression, persistance et progression des lésions CIN 2, CIN 2/3 ou CIN 3 avec suivi simple (études ordonnées selon la durée moyenne du suivi)

Référence	Vérification du diagnostic CIN 2/3 initial	Critère d'évaluation	Suivi moyen	Effectif	Résultats			
					Régression vers normal (histo ou cyto)	Régression vers bas grade (histo CIN 1 ou cyto ≤ LSIL)	Persistance (histo CIN 2)	Progression (histo CIN 3)
LESIONS INITIALES CIN 2 HISTOLOGIQUES								
DISCACCIATI 2011	Non	histo ou cyto	3 mois	39	15 (38,5 % [IC95% = 23,4-55,4])	23 (59,0 % [IC95% = 42,1-74,4])[1]		1 (2,6 % [IC95% = 0,1-13,5])
			6 mois	41	26 (63,4 % [IC95% = 46,9-77,9])	13 (31,7 % [IC95% = 18,1-48,1])[1]		2 (4,9 % [IC95% = 0,6-16,5])
			9 mois	40	28 (70,0 % [IC95% = 53,5-83,4])	9 (22,5 % [IC95% = 10,8-38,5])[1]		3 (7,5 % [IC95% = 1,6-20,4])
			1 an	42	31 (74,0 % [IC95% = 58,0-86,1])	1 (2,0 % [IC95% = 0,1-12,6])[1]		10 (24,0 % [IC95% = 12,1-39,5])
GUEDES2010	Non	histo ou cyto	3 mois	33	27,3 %	54,5 %	12,1 %	6,1 %
			6 mois	32	28,1 %	40,6 %	21,9 %	9,4 %
			9 mois	26	50 %	34,6 %	3,8 %	11,5 %
			1 an	33	48,5 %	27,3 %	15,2 %	9,1 %
			total	43	19 (44,1 %)	9 (20,9 %)	5 (11,6 %)	10 (23,2 %)
HO2011	Oui	histo	1 an	63	34 (54,0%)	14 (22,2 %)	12 (19,0 %)	3 (4,8 %)
KRUSE2004	Oui	histo ou cyto	1 à 3,4 ans	64	51 (79,7 %)[2]			13 (20,3 %)
NOGAWA2013	Oui	histo	2 ans	93	np	55 (59,1 %)	14 (15,1 %)	24 (25,8 %)
VANDELFT2011	Non	histo ou cyto	np	74	28 (59,6 %)[3]		14 (29,8 %)	5 (10,6 %)
YOKOYAMA 2003	Non	histo	28,9 mois	133	28 (39,4 %)[3]		32 (45,1 %)	11 (15,4 %)
LESIONS INITIALES CIN 2/3 HISTOLOGIQUES								
TRIMBLE2005	Oui	histo	4 mois	100	28 (28 %)[3]			72 (72 %)[4]
LESIONS INITIALES CIN 3 HISTOLOGIQUES								
MOTAMEDI 2015	Oui	histo	2,3 mois	635	CIN 1 ou moins : 8 (1,3 %)		CIN 2 ou plus : 627 (98,7 %) dont 12 (1,9 %) invasifs	

cyto : cytologie ; histo : histologie ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé ; [1] : régression vers CIN 1 ou persistance à CIN 2 ; [2] : régression (normal ou CIN 1) ou persistance ; [3] : régression vers normal ou vers CIN 1 ; [4] : progression ou persistance

Tableau 30 : Régression des lésions CIN 2 ou CIN 2/3 selon le l'infection à HPV

Référence	Type de test	Critère d'évaluation	Effectif total	Effectif régression	HPV HR+ initial	Résultats		
						Régression chez HPV HR+	Régression chez HPV HR-	Test différence
HPV À HAUT RISQUE								
DISCACCIATI2014	PCR	Histologie ou cytologie normale à 1 an	42	np	np	74,5 %	100,00%	p = 0,16
NOGAWA2013	PCR (Amplicor® HPV)	Histologie CIN 1 à 2 ans	93	55	87 (93,5 %)	50 (57,5 %)	5 (83,3 %)	np
Référence	**Type de test**	**Critère d'évaluation**	**Effectif total**	**Effectif régression**	**HPV 16+ initial**	**Régression chez HPV 16+**	**Régression chez HPV 16-[1]**	**Test HPV 16 comme facteur de risque de régression**
HPV 16								
DISCACCIATI2014	PCR	Histologie ou cytologie normale à 1 an	42	np	np	61,4 %	np	p < 0,05
OKADOME2014	Linear array	Histologie CIN 1 à 2 ans	93	55	33 (35,5 %)	12 (36,4 %)	37/54 (68,5 %)	p = 0,007
TRIMBLE2005 [2]	PCR	Histologie normale ou CIN 1 à 4 mois	100	29	68 (68,0 %)	16 (23,5 %)	np	np

np : non précisé ; [1] : HPV HR + mais HPV 16-; [2] : lésions CIN 2/3, toutes les autres études portent sur des lésions CIN 2

6.2.2.2.3 Conclusions et niveaux de preuve

TAUX DE DIAGNOSTIC DE LÉSION APRÈS SURVEILLANCE SIMPLE D'UNE LÉSION HISTOLOGIQUE MALPIGHIENNE INTRA-ÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE

Les résultats des études retenues sont hétérogènes ; le critère de validation du diagnostic initial de lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade par un consensus a été retenu pour identifier les études de meilleure qualité. Seules deux études, s'appuyant sur de petits effectifs (moins de 100 patientes), satisfont à ce critère et présentent des données de régression des lésions CIN 2.

Les lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (CIN 2 voire CIN 2/3 dans la littérature prise en compte) présentent un taux de régression complète et spontanée à un an de l'ordre de 50 % (*niveau de preuve C*). Aucune lésion invasive n'a été détectée dans un délai d'un à 2 ans (*niveau de preuve C*). Pour les lésions CIN 3, à partir d'une seule étude et sur un suivi moyen de 2 mois, le taux de régression est de 1,3 % alors que 1,8 % des lésions avaient progressé vers une lésion invasive dans les quatre semaines (*niveau de preuve C*).

FACTEURS INFLUENÇANT LE RISQUE D'ÉVOLUTION DES LÉSIONS

Infection à HPV à haut risque initiale

Une infection initiale à un HPV est associée à un taux de régression plus faible que celui observé en cas d'absence d'infection à HPV. Cependant, cette différence n'est pas significative (*niveau de preuve C*). L'infection à HPV 16 est significativement associée à l'évolution des lésions dans deux études (*niveau de preuve C*).

Autres facteurs potentiels

Les données concernant l'âge au diagnostic, le résultat d'une immunohistochimie par Ki67 initiale et la taille de la lésion initiale sont insuffisantes (*niveau de preuve C)*. Aucune donnée ne renseigne sur le risque de lésion ultérieure selon la cytologie initiale (*niveau de preuve D)*.

6.2.2.2.4 Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient sur les données de la littérature pour la recommandation générale, et sur l'avis des experts pour l'option proposée.

Il est recommandé de traiter les lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade dès le diagnostic initial. Le choix de la méthode thérapeutique reposera sur les données de l'examen colposcopique.

Option : Si la lésion présente un aspect colposcopique sans aucun signe d'invasion, est peu étendue et si la jonction pavimento-cylindrique est vue, une destruction ou une abstention-surveillance peut être proposée chez une patiente âgée de moins de 30 ans, consentante et acceptant le principe d'une surveillance régulière (par cytologie et colposcopie +/- biopsie tous les 6 mois pendant 2 ans maximum).

6.2.2.3 Questions 13 et 14 : En cas d'indication thérapeutique des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (question 13) ou de haut grade (question 14), quels sont les traitements à privilégier ?

6.2.2.3.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 100) ayant une lésion histologique malpighienne intra-épithéliale (CIN 1, CIN 2 ou CIN 3).

Interventions prises en compte : électrorésection à l'anse diathermique (LEEP/LLETZ), conisation au bistouri froid (CKC), conisation laser, vaporisation laser, cryothérapie, Efudix® (fluorouracil), acide trichloracétique, coagulation froide, photothérapie dynamique.

Critères de jugement : Qualité des marges d'exérèse chirurgicale, risque de lésion post-thérapeutique, risque de sténose, intérêt du traitement sous colposcopie, morbidité obstétricale.

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

La littérature est très abondante sur les traitements de lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales, c'est pourquoi le seuil du nombre de patientes traitées a été relevé à 100. Par ailleurs, un grand nombre d'abstracts (environ 800) répondaient aux critères de sélection fixés.

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier 236 références.

A la lecture des textes intégraux, 168 articles ont été exclus pour les raisons suivantes :

- population trop jeune (< 25 ans) ;
- effectifs inférieurs à 100 patientes traitées ;
- les traitements utilisés n'étaient pas décrits ou les résultats ne distinguaient pas les femmes traitées par une méthode d'exérèse de celles traitées par une méthode de destruction ;
- les résultats présentés ne correspondaient pas aux critères de jugement retenus ;
- les traitements ne portaient pas sur des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales (traitement sur une base cytologique, inclusion de lésions invasives ou micro-invasives) ;
- les résultats étaient inclus en totalité dans des méta-analyses ou études individuelles (ré-analyse de la série de données) plus récentes.

Le détail des exclusions est fourni dans le tableau ci-dessous :

Raison de l'exclusion	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Résultats (de méta-analyses ou études individuelles) inclus dans des méta-analyses ou mises à jour plus récentes	19	[ALONSO2006] [CHAN2009] [CRANE2003] [HOUFFLINDEBARGE2003] [JAKOBSSON2007] [JAKOBSSON2009] [JOHNSON2003] [KLARITSCH2006] [KYRGIOU2014] [LUCIANI2008] [MENILKOW2009] [MURTA2004A] [NENE2008] [OLIVEIRA2012] [REICH2002] [SANKARANARAYANAN2007] [SKINNER2004] [TAN2004] [UEDA2006]
Diagnostic histologique incertain, inclusion d'autres lésions que CIN	64	[ALBRECHTSEN2008] [ANDRADE2014] [AUEAUNGKUL2011] [BASER2014A] [BOONLIKIT2012] [BRETELLE2003] [BRUINSMA2007] [CAMARGO2015] [CASTANON2014] [CASTANON2015] [CHAO2004] [CHUMWORATHAYI2008] [COSTA2002] [CRANE2006] [DEY2002] [DUESING2012] [FADARE2008] [FREGA2008] [GALLWAS2010] [GOSVIG2015] [GRUBISIC2010] [GUO2011B] [HERNADI2005] [HOULARD2002] [IRVIN2002] [JIN2014] [KIETPEERAKOOL2006A] [KJELLBERG2007] [KREIMER2012] [LIN2004] [LYMAN2003] [MALAPATI2011] [MARTIROSIAN2010] [MARTYN2015] [MATSUMURA2010] [MAZOUNI2005] [MILOJKOVIC2002] [MOSSA2005] [NOHR2007] [NUMNUM2005] [ORBO2004] [PANOSKALTSIS2004] [PAPOUTSIS2011] [PARASKEVAIDIS2002B] [PATRELLI2008] [PERISIC2011] [PERSSON2012] [PRATO2008] [RIETHMULLER2008] [SADLER2004] [SANGKARAT2014] [SANKARANARAYANAN2009] [SANKASEM2006] [SERATI2012] [SHACOLEVY2014] [SJOBORG2007] [SODERLUNDSTRAND2005] [STASINOU2012] [STRANDER2007] [SUN2009] [TILLMANNS2006] [TROPE2011] [VERCELLINO2014] [ZAWISLAK2003]
Aucun résultat sur critère pertinent et revue narrative de la littérature sans apport de résultats nouveaux	34	[ACLADIOUS2002] [ASCUSLSILTRIAGE2003] [BEVIS2011] [CARCOPINO2012] [CASTLE2007] [CRISTIANI2007] [DAY2008] [FUSTE2009] [HOGEWONING2003] [JAKOBSSON2008] [KALLIALA2007] [KOCKEN2012A] [KYRGIOU2006] [LEGUEVAQUE2011] [LODI2011] [MEIROVITZ2014] [MIYOSHI2012] [MONTEIRO2009A] [MOSS2009] [NOEHR2009] [PARK2007] [PIERCE2013] [SADAN2007] [SADLER2007] [SANTESSO2012] [SASIENI2009] [SERATI2010] [SOERGEL2012] [SOUTTER2006A] [STRANDER2014] [TANGTRAKUL2002] [TEMKIN2007] [TIERSMA2005] [UIJTERWAAL2014B]
Aucune précision sur les traitements considérés ou aucune distinction des différents traitements dans les résultats	19	[ALLAM2005] [ALMOG2003] [ALMOG2003A] [BARAM2003] [CUBIE2014] [GOK2007] [HEYMANS2011] [KALLIALA2010] [KALLIALA2012] [KITCHENER2008] [MANLEY2015] [MIKOLAJCZYK2011] [PARASKEVAISDIS2004] [REBOLJ2012] [RIBALDONE2010] [SOUTTER2006] [SPRACKLEN2013] [TAN2013] [ZIELINSKI2004]
Population < 25 ans	4	[FUCHS2007A] [MCALLUM2011] [MOORE2007] [VETRANO2010]
Effectif < 100	28	[ACHARYA2005] [BALOGLU2010] [BEKKERS2002] [BERRETTA2013] [CARDOSO2014] [CHOI2013] [CREMER2010] [FALLANI2008] [FAMBRINI2008] [GUEDES2010] [GUO2013] [HILLEMANNS2014] [JANTHANAPHAN2009] [JEONG2009] [KEEFE2002] [KYRGIOU2015] [LIMA2011] [MALUF2004] [MANCHANDA2008] [MATHEVET2003] [MICHELIN2009] [MUNK2007] [NOGARA2012] [RAHANGDALE2014] [SARIAN2004] [SIMOENS2012] [VERGUTS2006] [WONGTIRAPORN2014]

Plus particulièrement, concernant les méta-analyses, voici quelques précisions sur les choix d'exclusion. La méta-analyse de Chan *et al.* a été exclue car le critère principal de jugement est l'efficacité du test HPV en suivi post-thérapeutique et non pas l'efficacité du traitement primaire. De plus, les analyses poolées ne portent que sur cinq études dont trois ont été incluses dans une méta-analyse déjà retenue [CHAN2009]. La méta-analyse de Oliveira *et al.* a également été exclue car elle ne portait que sur quatre études, dont deux ont déjà été incluses dans une autre méta-analyse et ne prennent en compte que le traitement par électrorésection à l'anse diathermique [OLIVEIRA2012].

La méta-analyse sur la morbidité obstétricale de Crane *et al.* [CRANE2003] a été exclue car les principaux résultats ont été présentés dans une méta-analyse plus récente d'Arbyn *et al.* [ARBYN2008].

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 68 références dont sept méta-analyses pour lesquelles une analyse critique a été réalisée :

Critère	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
QUALITÉ DES MARGES D'EXÉRÈSE		
Qualité des marges d'exérèse	24	[AERSSENS2009] [ANG2011] [BAE2007] [BITTENCOURT2012] [BOONLIKIT2008] [CHEN2009] [DING2011] [GHAEMMAGHAMI2007] [GHAEMMAGHAMI2011] [GUDUCU2013] [HERFS2015] [KANG2010] [LIVASY2004] [LU2006] [LUBRANO2012] [NAGAI2004] [PARK2008] [REMA2008] [RUSSOMANO2008] [RYU2012] [SANU2010] [SHIN2009] [SIMOES2013] [TORNE2013] [WOO2011A]
LÉSIONS POST-THÉRAPEUTIQUES		
Exérèse	34	[AERSSENS2009] [ANG2011] [BAE2007] [BOONLIKIT2008] [BAIS2009] [CECCHINI2002] [CHEN2009] [DING2011] [ELIT2011] [FREGA2014] [GHAEMMAGHAMI2007] [GHAEMMAGHAMI2011] [HERFS2015] [KANG2010] [KIM2010A] [KOCKEN2011] [KREIMER2006] [LIVASY2004] [LU2006] [LUBRANO2012] [MURTA2006] [NAGAI2004] [PARK2008] [PENNA2005] [REMA2008] [RUSSOMANO2008] [RYU2012] [SIMOES2013] [TORNE2013] [VANHAMONT2006] [WOO2011A] [WU2011] [ZENG2012] [ZIELINSKI2003]
Destruction	10	[DOLMAN2014] [FALLANI2003] [HILLEMANNS2015] [INABA2014] [ISTOMIN2010] [PAPOUTSIS2015] [SAUVAGET2013] [WESLEY2013] [YAMAGUCHI2005] [YOON2014]
Exérèse ou/et destruction	2	[MARTINHIRSCH2013] [SUN2012]
STÉNOSE CERVICALE		
Sténose cervicale	8	[DOLMAN2014] [HILLEMANNS2015] [MARTINHIRSCH2013] [MINTS2006] [PENNA2005] [REMA2008] [SAUVAGET2013] [WESLEY2013]
TRAITEMENT SOUS COLPOSCOPIE		
Traitement sous colposcopie	4	[CARCOPINO2013] [GRISOT2012] [HEINEMAN2015] [PREAUBERT2015]
MORBIDITÉ OBSTÉTRICALE		
Exérèse	9	[ANDIA2011] [CASTANON2012] [FREGA2013] [HEINONEN2013] [KHALID2012] [LIU2014] [SAMSON2005] [WERNER2010] [WUNTAKAL2013]
Exérèse ou/et destruction	4	[ARBYN2008] [KYRGIOU2006A] [KYRGIOU2015A] [SHANBHAG2009]
Les références en italique correspondent à des méta-analyses		

6.2.2.3.2 Synthèse des données de la littérature

La littérature sur le traitement des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales étant très abondante, l'analyse des données de la littérature s'est concentrée dans un premier temps sur les méta-analyses disponibles. Il est néanmoins nécessaire de nuancer les résultats de ces méta-analyses afin de tenir compte de leur qualité méthodologique parfois discutable. En effet, dans la majorité des méta-analyses identifiées, les critères d'inclusion des études étaient peu stricts sur les indications de traitement (notamment critères diagnostiques des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales). Ils reposaient plutôt sur le type de traitement et sur la présence du terme « CIN » dans l'article, sans s'assurer que les traitements avaient été réalisés sur des lésions diagnostiquées histologiquement, ou uniquement sur des lésions malpighiennes intra-épithéliales (et pas sur un diagnostic normal ou sur des cancers invasifs). Une méta-analyse mentionnant explicitement l'inclusion de lésions micro-invasives a été incluse sur demande des experts [KYRGIOU2006A] mais le doute persiste pour les autres méta-analyses.

Par ailleurs, la très grande majorité des études individuelles analysées en plus des méta-analyses portent sur des lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade. Lorsque cette information était disponible, elle a été précisée dans les tableaux 14, 15 et 16 des annexes ; cependant, cela n'a pas été pris en compte dans le texte de l'argumentaire qui suit.

Enfin, aucun résultat ne sera présenté sur l'efficacité du traitement médicamenteux car aucune étude satisfaisant aux critères de sélection (5-fluorouracil) n'a été retrouvée. De même, aucune étude n'a été retrouvée sur l'acide trichloracétique.

QUALITÉ DES MARGES D'EXÉRÈSE CHIRURGICALE

La méta-analyse de Ghaem-Maghami *et al.* présente des données sur la proportion de patientes présentant des marges non saines après un traitement d'exérèse (électrorésection à l'anse diathermique, conisation au bistouri froid ou conisation laser) [GHAEMMAGHAMI2007] (tableau 13 des annexes). Selon les études incluses dans cette méta-analyse, entre 3 % et 47 % des femmes présentent des marges non saines après un traitement d'exérèse de lésion CIN, la médiane étant de 24 %. Plus particulièrement, cette proportion est comprise :

- Entre 4 % et 47 % pour le traitement par conisation au bistouri froid ;
- entre 3 % et 43 % pour le traitement par conisation laser ;
- entre 4 % et 40 % pour le traitement par électrorésection à l'anse diathermique.

Plusieurs études individuelles ont également présenté des données de qualité de marges d'exérèse, essentiellement après un traitement par électrorésection à l'anse diathermique (tableau 31). Il est à noter que seulement trois études ont précisé ce qui était considéré comme une marge saine ou non saine [BAE2007] [HERFS2015] [LU2006]. Les résultats des études individuelles, présentés dans le tableau 31, sont cohérents avec ceux de la méta-analyse de Ghaem-Maghami *et al.* puisque le taux de marges non saines après un traitement par électrorésection à l'anse diathermique est compris entre 5 % et 42 % avec une majorité de taux compris entre 16 % et 25 % (12 des 19 études présentées). De même le taux de marges non saines après un traitement par résection sans précision se situe entre 10,7 % et 31 %.

Enfin, deux études ont comparé le taux de marges non saines après traitement par conisation au bistouri froid ou électrorésection à l'anse diathermique, et n'ont pas mis en évidence de différence significative [SIMOES2013] [SHIN2009].

RISQUE DE LÉSIONS POST-THÉRAPEUTIQUES

La définition des lésions résiduelles et des récidives n'est pas homogène entre les études : la limite temporelle retenue pour qualifier les deux types d'événements varie entre 6 mois et 2 ans après le traitement selon les études. Afin de pouvoir comparer les résultats des différentes études, il a été

choisi d'utiliser le terme générique de lésions post-thérapeutiques et de présenter les données selon les résultats aux examens de contrôle en précisant le délai depuis le traitement plutôt que d'utiliser les termes « lésion résiduelle » ou « récidive ».

Quatre méta-analyses présentent des données d'efficacité de traitements de lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales sur ce critère de jugement [DOLMAN2014] [GHAEMMAGHAMI2007] [MARTINHIRSCH2013] [SAUVAGET2013]. L'une d'elles porte sur des traitements d'exérèse [GHAEMMAGHAMI2007], deux portent sur des traitements de destruction (coagulation froide pour Dolman *et al.* et cryothérapie pour Sauvaget *et al.*) [DOLMAN2014] [SAUVAGET2013] et la dernière porte sur les deux types de traitements [MARTINHIRSCH2013] (tableau 13 des annexes).

Traitements par exérèse

- Tous types de traitements d'exérèse

La méta-analyse de Ghaem-Maghami *et al.* présente les résultats poolés de 66 études comparant le risque de lésions post-thérapeutiques chez les femmes ayant eu des marges de résection non saines par rapport à celles pour lesquelles les marges étaient saines. D'après le résultat poolé, le risque de lésions post-thérapeutiques (sans tenir compte du délai depuis le traitement) est environ cinq fois et demi supérieur chez les femmes présentant des marges non saines par rapport aux femmes présentant des marges saines (tableau 13 des annexes) (RR = 5,47 [IC 95 % = 4,37-6,83]) [GHAEMMAGHAMI2007].

Neuf études individuelles ont également présenté des résultats sur les mêmes critères (tableau 32). D'après ces études, le taux de lésions post-thérapeutiques histologiques diagnostiquées dans des délais de 16 à 60 mois se situe entre 5 % et 11 % pour la majorité des études. Seule une étude a mis en évidence un taux de 0,5 % et une autre, un taux de 28,1 %. Par ailleurs, trois études ont mis en évidence un taux de lésions post-thérapeutiques supérieur chez les femmes ayant eu des marges d'exérèse non saines par rapport à celles ayant eu des marges saines [CHEN2009] [PARK2008] [SIMOES2013]. Une autre étude a observé un résultat inverse mais seulement deux lésions post-thérapeutiques ont été rapportées [DING2011]. Enfin, seule une étude sur trois ayant effectué un test statistique a montré que cette différence était significative [SIMOES2013] [GHAEMMAGHAMI2011] [PARK2008].

- Selon le type de traitement

Par ailleurs, des analyses poolées par Ghaem-Maghami *et al.* ont aussi été réalisées selon le type de traitement (tableau 13 des annexes). Le risque de lésions post-thérapeutiques sur marges non saines est respectivement 3,3, 8,1 et 7,4 fois plus important qu'en cas de marges saines pour les traitements par électrorésection à l'anse diathermique, conisation laser et conisation au bistouri froid. Cependant, si ce risque apparait plus faible pour le traitement par électrorésection à l'anse diathermique, cela peut probablement s'expliquer par un taux de lésions post-thérapeutiques plus élevé sur marges saines qu'avec les autres traitements (7 % *vs* 2 % pour les autres traitements) [GHAEMMAGHAMI2007].

Un grand nombre d'études individuelles ont également porté plus précisément sur un type précis de traitement par résection, le plus souvent par électrorésection à l'anse diathermique (tableau 32). De manière cohérente avec les résultats de la méta-analyse de Ghaem-Maghami *et al.*, le taux de lésions sur marges non saines en cas de traitement par électrorésection à l'anse diathermique est supérieur au taux de lésions sur marges saines, avec une différence significative pour sept des dix études ayant réalisé un test statistique.

Peu d'études ont porté sur les traitements par conisation au bistouri froid (trois études) ou conisation laser (une étude) et les résultats n'ont pas été spécifiés selon la qualité des marges d'exérèse.

Enfin, deux études ont comparé les résultats des traitements par électrorésection à l'anse diathermique et par conisation au bistouri froid, et n'ont pas mis en évidence de différence

significative entre ces deux traitements sur le critère du risque de lésions ultérieures [KOCKEN2011] [SIMOES2013].

Traitements par destruction

- Coagulation froide

Une méta-analyse incluant 12 études observationnelles et un essai randomisé a mis en évidence des proportions de « lésions traitées » (absence d'anomalie au contrôle) de 96 % pour les lésions CIN 1 et 95 % pour les lésions CIN 2/3, soit des taux de contrôle anormal de 4 % et 5 % après un traitement de lésions CIN 1 et CIN 2/3 par coagulation froide respectivement (suivi variable selon les études : entre 3 mois et 11 ans) [DOLMAN2014] (tableau 13 des annexes).

Une seule étude individuelle a porté sur ce traitement (tableau 33) et a mis en évidence un risque de cytologie anormale après coagulation froide de 10,9 % [PAPOUTSIS2015].

- Cryothérapie

La méta-analyse de Sauvaget *et al.* a tenté de synthétiser les données disponibles sur l'efficacité de la cryothérapie [SAUVAGET2013] (tableau 13 des annexes). Cette méta-analyse se base sur 77 études dont 65 observationnelles. Cependant, une importante hétérogénéité a été mise en évidence. Dans cette méta-analyse, les études européennes et nord-américaines sont surtout des études anciennes, alors que les études les plus récentes ont été menées en Asie ou en Amérique du Sud. Le modèle statistique utilisé dans cette méta-analyse ne prend pas en compte l'hétérogénéité des résultats entre études. L'interprétation des résultats de cette méta-analyse doit être réalisée avec précaution dans la mesure où tous les résultats poolés ou presque sont associés à une hétérogénéité significative, et où les auteurs n'ont pas réalisé d'analyse complémentaire pour la prendre en compte. Néanmoins, la proportion des lésions traitées par cryothérapie et pour lesquelles le contrôle s'est révélé normal se situe à environ 94 % pour les lésions CIN 1, 92 % pour les lésions CIN 2 et 85 % pour les lésions CIN 3.

Une seule étude individuelle ultérieure a porté sur l'efficacité de ce traitement et a mis en évidence un risque de cytologie et colposcopie anormales à 12 mois de 7,5 %, cohérent avec les taux observés par Sauvaget *et al.* (tableau 33) [WESLEY2013]

- Vaporisation laser

Aucune méta-analyse n'a porté sur ce traitement. Trois études individuelles ont mis en évidence des taux de lésions histologiques CIN 2/3, CIN 2+ ou CIN 3 post-thérapeutiques très variables, compris entre 1,9 % et 42,5 % (tableau 33) [FALLANI2003] [INABA2014] [YOON2014]. Cependant, ces études portent sur des temps de surveillance très variables également (3 mois à plus de 3 ans) (tableau 33).

- Thérapie photodynamique

Seules trois études individuelles ont porté sur ce traitement (tableau 33) [HILLEMANNS2015] [ISTOMIN2010] [YAMAGUCHI2005]. Dans ces trois études, le critère d'évaluation était non pas le risque de lésions post-thérapeutiques mais plutôt le taux de réponse complète (< CIN 1 en histologie voire cytologie). Dans deux études, ce taux de 1 à 2 ans était proche de 90 % (92,8 % pour Istomin *et al.* et 89,5 % pour Yamaguchi *et al.*) [ISTOMIN2010] [YAMAGUCHI2005]. Dans la dernière étude, un essai randomisé, il est mentionné que ce traitement n'est pas significativement différent du placebo en termes d'efficacité [HILLEMANNS2015].

Traitements médicamenteux

Aucune étude n'a été incluse sur ce type de traitement.

Comparaison entre traitements

La méta-analyse de Martin-Hirsh *et al.* [MARTINHIRSCH2013] a comparé statistiquement l'efficacité de plusieurs traitements deux à deux. Il s'agit d'une méta-analyse d'essais randomisés, anciens pour la plupart, sur lésions CIN.

D'après les résultats de cette méta-analyse (résultats poolés présentés dans le tableau 13 des annexes, le risque de lésion résiduelle n'est pas significativement différent entre :

- vaporisation laser et cryothérapie (y compris spécifiquement sur les lésions CIN 1) ;
- conisation laser et électrorésection à l'anse diathermique ;
- conisation laser et conisation au bistouri froid ;
- vaporisation laser et électrorésection à l'anse diathermique ;
- conisation au bistouri froid et électrorésection à l'anse diathermique.

Les autres comparaisons n'ont pas pu être traitées dans cette méta-analyse car une seule étude était considérée.

Une étude individuelle a par ailleurs comparé les performances du traitement par électrorésection à l'anse diathermique à celles de la vaporisation laser [SUN2012]. Que ce soit en termes de rémission à 12 mois (cytologie normale) ou de récurrence (cytologie ASC-US+ après au moins une cytologie normale), l'efficacité de ces deux traitements n'est pas significativement différente (données présentées dans le tableau 14 des annexes).

RISQUE DE STÉNOSE

La méta-analyse de Martin-Hirsch *et al.* n'a pas mis en évidence de différence significative sur le critère de la sténose cervicale entre les traitements par ablation laser *versus* cryothérapie, conisation laser *versus* électrorésection à l'anse diathermique et conisation au bistouri froid *versus* électrorésection à l'anse diathermique. En revanche, une différence significative en faveur de la conisation laser par rapport au traitement par conisation au bistouri froid a été mise en évidence (tableau 13 des annexes) [MARTINHIRSCH2013].

Par ailleurs, les deux méta-analyses portant sur les traitements d'ablation précisent que les quelques études ayant documenté ce critère ont mis en évidence des taux de sténose ultérieure inférieurs à 1 % [DOLMAN2014] [SAUVAGET2013].

Quelques études individuelles sur différents types de traitements ont également investigué ce critère (tableau 34). D'après ces études, le taux de sténose après un traitement par électrorésection à l'anse diathermique, conisation laser, cryothérapie ou thérapie photodynamique est compris entre 0 % et 4 %.

Cependant, il est à noter que la sténose n'était pas définie dans les divers articles cités.

TRAITEMENT SOUS COLPOSCOPIE

Quatre études individuelles ont comparé les dimensions de la pièce de résection par électrorésection à l'anse diathermique en fonction de l'utilisation ou non de la vision colposcopique lors d'un traitement d'exérèse chez des femmes ayant eu un diagnostic histologique préalable de CIN [CARCOPINO2013] [GRISOT2012] [HEINEMAN2015] [PREAUBERT2015] (tableau 15 des annexes). Il est à noter qu'il s'agit uniquement d'études incluant des centres français (une seule étude inclut à la fois des centres français et un centre irlandais mais ne prend pas en compte l'effet centre dans l'analyse statistique). D'autre part, les résultats de plusieurs études sont à prendre avec précaution car les analyses ne prennent pas en compte l'effet centre ou l'effet opérateur [CARCOPINO2013] [GRISOT2012] [HEINEMAN2015]. Enfin, ces études n'évaluent pas le risque de lésions post-thérapeutiques en fonction des dimensions et des volumes des pièces d'exérèse.

Les méthodologies et résultats ne sont pas complètement concordants entre ces études :

- deux études multicentriques rétrospectives ont comparé statistiquement les dimensions des pièces d'exérèse entre les femmes ayant reçu un traitement d'exérèse sans colposcopie, un traitement d'exérèse immédiatement après une colposcopie et un traitement d'exérèse sous vision colposcopique [CARCOPINO2013] [GRISOT2012] : les

pièces d'exérèse obtenues sous vision colposcopique avaient une épaisseur et un volume inférieur à celles obtenues sans guidage colposcopique ;

- une étude a évalué le risque d'échec thérapeutique entre les femmes ayant reçu un traitement d'exérèse sans colposcopie, un traitement d'exérèse immédiatement après une colposcopie et un traitement d'exérèse sous vision colposcopique [HEINEMAN2015] : aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence selon l'utilisation de la colposcopie sur les critères de qualité des marges d'exérèse et de risque d'échec thérapeutique ;
- une étude multicentrique prospective a comparé statistiquement les dimensions des pièces d'exérèse entre les femmes ayant reçu un traitement d'exérèse sans colposcopie, un traitement d'exérèse immédiatement après une colposcopie et un traitement d'exérèse sous vision colposcopique [PREAUBERT2015] : le volume et les dimensions de la pièce d'exérèse sont significativement inférieurs sous contrôle colposcopique par rapport aux deux autres modalités, et ceci sans différence significative de qualité des marges d'exérèse.

MORBIDITÉ OBSTÉTRICALE

La majorité des études sur la morbidité obstétricale se sont focalisées sur les conséquences des traitements sans prendre en compte la nature de la lésion initiale dans leurs critères d'inclusion. Ainsi, dans la majorité des études individuelles sélectionnées, subsiste un doute sur la nature des lésions diagnostiquées avant traitement (cf. colonne de commentaires du tableau 16 des annexes). Cette remarque est également valable pour certaines études individuelles incluses dans les méta-analyses de Kyrgiou *et al.* et d'Arbyn *et al.* [ARBYN2008] [KYRGIOU2006A] [KYRGIOU2015A]. L'une des méta-analyses de Kyrgiou *et al.* correspond à une publication Cochrane se basant sur une bonne méthodologie mais dont les auteurs soulignent la faiblesses des études sur lesquelles les résultats se basent. L'interprétation des résultats de ces méta-analyses est donc à réaliser avec précaution.

Par ailleurs, la majorité des études a comparé l'effet d'un traitement ou d'un type de traitement (résection ou ablation) par rapport à l'absence de traitement. Cependant, deux études ont plus spécifiquement comparé l'effet de deux traitements (conisation au bistouri froid *vs* électrorésection à l'anse diathermique) ou de deux types de traitements (destruction *vs* exérèse) [LIU2014] [SHANGBHAG2009]. Leurs résultats ont été individualisés dans le dernier paragraphe de cet argumentaire.

<u>Accouchement prématuré</u>

Le critère le plus étudié a été celui du taux d'accouchements prématurés chez les femmes ayant eu un traitement par rapport à des femmes n'en ayant pas eu. La méta-analyse de Kygiou *et al.* a présenté des données sur ces critères [KYRGIOU2006A]. Elles sont synthétisées dans le tableau 35. Ces résultats sont complétés par ceux de quelques études individuelles retenues (tableau 35).

En revanche, la méta-analyse d'Arbyn *et al.* s'est concentrée sur des événements sévères, la grande prématurité (accouchement avant 32 semaines d'aménorrhée) et la très grande prématurité (accouchement avant 28 semaines d'aménorrhée) [ARBYN2008]. Les résultats de cette méta-analyse sur ces deux critères sont présentés dans le tableau 16 des annexes.

- Prématurité (avant 37 semaines d'aménorrhée)

D'après les résultats de la méta-analyse de Kyrgiou *et al.*, le taux de prématurité est significativement supérieur chez les femmes traitées par conisation au bistouri froid ou conisation laser par rapport aux femmes non traitées. En revanche, la différence, bien que du même ordre, n'est pas significative avec un traitement par électrorésection à l'anse diathermique [KYRGIOU2006A]. Il n'y a pas d'association entre traitement par vaporisation laser et risque de prématurité d'après la méta-analyse de trois études sur le sujet (tableau 35).

Six études individuelles ont analysé ce critère et ont concerné uniquement des traitements d'exérèse (électrorésection à l'anse diathermique ou exérèse sans précision) [ANDIA2011] [CASTANON2012] [FREGA2013] [HEINONEN2013] [WERNER2010] [WUNTAKAL2013] (tableau 35).

Les résultats de ces études sont concordants avec ceux de la méta-analyse précédemment citée :

- les taux d'accouchements prématurés ne sont pas significativement supérieurs chez les femmes traitées par électrorésection à l'anse diathermique par rapport aux femmes non traitées dans trois études sur quatre ;
- les taux d'accouchements prématurés sont significativement supérieurs chez les femmes traitées par exérèse (sans précision) par rapport aux femmes non traitées dans les deux études présentant des données sur ce critère [CASTANON2012] [WUNTAKAL2013].

Enfin, il est à noter que Heinonen *et al.* ont détaillé les résultats selon le type de lésion initiale (CIN 1, CIN 2 ou CIN 3) et que les résultats sont similaires pour tous les types de lésions [HEINONEN2013].

- Grande prématurité (avant 32 semaines d'aménorrhée)

La majorité des résultats sont résumés dans la méta-analyse d'Arbyn *et al.* [ARBYN2008] (tableau 16 des annexes). D'après cette méta-analyse, parmi les traitements de résection, seuls les traitements par conisation au bistouri froid ou par exérèse sans précision sont associés à un taux de grande prématurité significativement supérieur à celui des femmes non traitées. La différence n'est pas significative pour le traitement par électrorésection à l'anse diathermique ou la conisation laser ; cependant, une seule étude porte sur la conisation laser. Concernant les traitements par destruction, le nombre d'études est assez faible et seule la coagulation froide est associée significativement à un taux de grande prématurité supérieur chez les femmes traitées par rapport aux femmes non traitées. Mais ce résultat repose sur une seule étude.

Quatre études individuelles ultérieures ont par ailleurs également évalué ce critère. Deux portent sur un traitement par électrorésection à l'anse diathermique [ANDIA2011] [WERNER2010], les deux autres sur les traitements de résection sans distinction [CASTANON2012][WUNTAKAL2013] (tableau 16 des annexes). De manière cohérente avec les résultats de la méta-analyse d'Arbyn *et al.*, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur ce critère de grande prématurité entre les femmes traitées par électrorésection à l'anse diathermique et celle non traitées ($p = 0,499$ pour Andia *et al.* et $p = 0,12$ pour Werner *et al.*) [ANDIA2011] [WERNER2010]. Concernant les études sur les traitements d'exérèse en général, les résultats sont discordants, Castanon *et al.* mettant en évidence un taux de grande prématurité significativement supérieur chez les femmes traitées par rapport aux femmes non traitées, alors que Wuntakal *et al.* ne mettent en évidence aucune différence entre ces deux groupes [CASTANON2012][WUNTAKAL2013].

- Très grande prématurité (avant 28 semaines d'aménorrhée)

Seule la méta-analyse d'Arbyn *et al.* présente des résultats sur le critère de la très grande prématurité (tableau 16 des annexes), mais il est à noter que les auteurs s'appuient sur un nombre relativement petit d'études, sauf pour le traitement par conisation au bistouri froid [ARBYN2008]. Les résultats sur ce critère sont similaires à ceux concernant la grande prématurité présentés ci-dessus.

Fausses couches

La méta-analyse de Kyrgiou *et al.* présente une synthèse des résultats concernant le risque de fausses couches selon le type de traitement reçu [KYRGIOU2015A] (tableau 36). Les auteurs distinguent de plus les fausses couches survenues pendant le premier trimestre de celles survenues pendant le deuxième trimestre de la grossesse. D'après cette méta-analyse, aucun traitement n'est associé à un risque significativement supérieur de fausses couches par rapport aux femmes non traitées. Le seul résultat significatif concerne les traitements par exérèse sans précision, significativement associés à un taux de fausses couches pendant le deuxième trimestre supérieur à celui observé chez les femmes non traitées.

Mortalité périnatale

Les méta-analyses de Kyrgiou *et al.* et d'Arbyn *et al.* présentent une synthèse de la majorité des résultats sur le critère de la mortalité périnatale [ARBYN2008] [KYRGIOU2006A] (tableau 37). Il est à noter que cet évènement est assez rare ; par conséquent, pour certains traitements, les résultats de cette méta-analyse reposent sur un petit nombre d'événements :

- parmi les traitements qui ont pu être évalués sur ce critère, les traitements par exérèse sans précision sont associés à un taux de mortalité périnatale significativement supérieur à celui des femmes sans traitement ;
- pour le traitement par conisation au bistouri froid, les résultats des deux méta-analyses sont discordants ;
- pour tous les autres traitements, aucune différence du taux de mortalité périnatale n'a été mise en évidence entre les femmes traitées et les femmes non traitées.

Par ailleurs, une étude individuelle ultérieure a également pris en compte ce critère [WERNER2010]. De manière cohérente avec les méta-analyses, le traitement par électrorésection à l'anse diathermique n'est pas associé à un taux de mortalité périnatale supérieur à celui des femmes non traitées (p = 0,67) (tableau 16 des annexes).

Petit poids de naissance

On considère généralement comme petit poids de naissance un poids inférieur à 2 500 g.

La méta-analyse de Kyrgiou *et al.* a présenté des données sur ce critère (tableau 38). D'après cette méta-analyse, les taux de petits poids de naissance sont significativement supérieurs chez les femmes traitées par conisation au bistouri froid ou conisation laser par rapport aux femmes non traitées. En revanche, les traitements par électrorésection à l'anse diathermique et vaporisation laser ne sont pas associés aux petits poids de naissance.

Par ailleurs, deux études individuelles ont présenté des résultats sur le taux de poids de naissance < 2 500 g [ANDIA 2011] [WUNTAKAL2013] (tableau 16 des annexes). Contrairement à la méta-analyse de Kyrgiou *et al.*, Andia *et al.* ont mis en évidence un taux de petit poids de naissance significativement plus élevé chez les femmes traitées par électrorésection à l'anse diathermique que chez les femmes non traitées (p = 0,009) [ANDIA 2011]. De même, Wuntakal *et al.* mettent en évidence un taux de petit poids de naissance plus élevé chez les femmes traitées par résection (9,4 %) par rapport à celles non traitées (6,5 %) mais aucun test statistique n'a été réalisé pour tester cette différence [WUNTAKAL2013].

Enfin, la méta-analyse d'Arbyn *et al.* s'est concentrée sur un seuil de poids plus faible, de 2000 g [ARBYN2008] (tableau 16 des annexes). Cette méta-analyse porte sur un petit nombre d'études. Les résultats sont cohérents avec ceux de la méta-analyse de Kyrgiou *et al.* pour les poids de naissance inférieurs à 2 500 g.

Accouchement par césarienne

La méta-analyse de Kyrgiou *et al.* a présenté des données sur ce critère, synthétisés dans le tableau 39. D'après cette méta-analyse, seule la conisation au bistouri froid est associée significativement au risque d'accouchement par césarienne, les traitements par conisation laser, électrorésection à l'anse diathermique et vaporisation laser n'étant pas significativement associés à ce critère [KYRGIOU2006A].

Ce critère a également été analysé dans deux études individuelles sur le traitement par électrorésection à l'anse diathermique et ont mis en évidence des résultats cohérents avec ceux de la méta-analyse [ANDIA2011][WUNTAKAL2013].

Temps nécessaire à la conception

La méta-analyse de Kyrgiou *et al.* a réalisé une synthèse sur un petit nombre d'études ayant pris en compte le taux de couples ayant mis plus de 12 mois pour concevoir leur enfant [KYRGIOU2015A]

(tableau 40). Ce taux n'était significativement supérieur que chez les femmes ayant eu un traitement antérieur par destruction (sans précision) par rapport aux femmes non traitées. Ce résultat ne s'appuie néanmoins que sur une étude. Les autres traitements pris en compte n'étaient pas associés à une différence significative sur ce critère.

Association entre taille du cône d'exérèse et morbidité obstétricale

Trois études ont analysé l'effet de la taille du cône de résection sur le taux de prématurité ou de fausse couche [FREGA2013] [KHALID2012] [SAMSON2005]. Les résultats sont discordants :

- Frega *et al.* ont mis en évidence qu'une grande taille de cône (20x15 mm) était associée à une augmentation du taux d'accouchements prématurés (p = 0,02) [FREGA2013] ;
- Khalid *et al.* ont mis en évidence que la taille du cône n'était associée ni au taux d'accouchements prématurés (p = 0,406), ni à celui de fausses couches (p = 0,522) [KHALID2012] ;
- Samson *et al.* ont mis en évidence que la taille et le diamètre du cône n'étaient pas associés au taux d'accouchements prématurés (p = 0,65 et 0,48 respectivement) [SAMSON2005].

Comparaison entre traitements

Liu *et al.* présentent des résultats de morbidité obstétricale en comparant spécifiquement les traitements par conisation au bistouri froid et par électrorésection à l'anse diathermique [LIU2014] (tableau 16 des annexes). Parmi les critères analysés, les différences entre ces deux traitements étaient :

- non significatives pour les taux de fausses couches (p = 0,53), de césariennes (p = 0,31), d'admission en unité néonatale de soins intensifs (p = 0,63), de morbidité néonatale (p = 0,18) et de mortalité néonatale (test non réalisé car aucun événement pour chacun des deux traitements) ;
- significatives pour les taux d'accouchements prématurés (11 % avec conisation au bistouri froid *vs* 5 % avec électrorésection à l'anse diathermique, p = 0,04) et de petit poids de naissance (12 % avec conisation au bistouri froid *vs* 6 % avec électrorésection à l'anse diathermique, p = 0,04). Il est à noter que ces différences portent sur un petit nombre de cas (six cas et huit cas pour le traitement par électrorésection à l'anse diathermique pour ces deux critères), mais qu'elles sont en faveur du même traitement (électrorésection à l'anse diathermique).

Enfin, Shanbhag *et al.* ont comparé les traitements par résection aux traitements par ablation en termes de morbidité obstétricale ultérieure [SHANGBHAG2009] (tableau 16 des annexes). Les résultats ne font apparaître aucune différence significative entre ces traitements sur les critères de taux d'accouchements prématurés, d'accouchements par césarienne, de mortalité périnatale et de petit poids de naissance.

Tableau 31 : Qualité des marges d'exérèse après résection, études individuelles

Référence	Effectif	Résultats	
		Marges non saines	Marges saines
Électrorésection à l'anse diathermique			
AERSSENS2009	122	20 (16,4 %)	102 (83,6 %)
ANG2011	1 558	122 (7,8 %)	1436 (92,2 %)
BAE2007	114	24 (21,1 %)	90 (78,9 %)
BITTENCOURT2012	118	14 (11,9 %)	101 (85,5 %)
BOONLIKIT2008	250	69 (27,6 %)	154 (61,6 %)
GUDUCU2013	115	24 (20,9 %)	84 (73,0 %)
HERFS2015	131	34 (26,0 %)	97 (74,0 %)
KANG2010	672	111 (16,5 %)	561 (83,5 %)
LIVASY2004	446	207 (53,1 %)	183 (46,9 %)
LU2006	449	105 (23,4 %)	344 (76,6 %)
LUBRANO2012	682	137 (20,1 %)	441 (64,7 %)
NAGAI2004	161	8 (5,0 %)	143 (88,8 %)
REMA2008	238	31 (11,0 %)	252 (89,0 %)
RUSSOMANO2008	212	44 (20,8 %)	168 (79,4 %)
RYU2012	183	48 (26,2 %)	135 (73,8 %)
SANU2010	215	35 (16,3 %)	180 (83,7 %)
SIMOES2013	np	31,3 %	68,7 %
TORNE2013	132	30 (22,7 %)	102 (77,3 %)
WOO2011A	967	404 (42 %)	563 (58 %)
Conisation au bistouri froid			
SIMOES2013	np	29,5 %	70,5 %
Conisation au bistouri froid vs électrorésection à l'anse diathermique			
SIMOES2013		p = 0,817	
SHIN2009		p > 0,087	
Exérèse sans précision			
CHEN2009	1 113	141 (12,7 %)	972 (87,3 %)
DING2011	131	14 (10,7 %)	107 (81,7 %)
GHAEMMAGHAMI2011	2 455	609 (24,8 %)	1846 (75,2 %)
PARK2008	236	28 (11,9 %)	208 (88,1 %)
SHIN2009	118	33 (28,0 %)	85 (72,0 %)
SIMOES2013	274	85 (31,0 %)	189 (69,0 %)

Np : non précisé

Tableau 32 : Risque de lésions après un traitement de lésions CIN par exérèse, et selon la qualité des marges d'exérèse, études individuelles

Référence	Critère d'évaluation	Suivi moyen	Effectif	Résultats			
				Lésions ultérieures	Lésions sur marges saines	Lésions sur marges non saines	Marges saines vs non saines
Électrorésection à l'anse diathermique							
AERSSENS2009	CIN 2/3 histo	22 mois	138	13 (9,4 %)	9/102 (8,8 %)	3/20 (15 %)	np
ANG2011	CIN 2+ histo	77 mois	1 558	57 (3,7 %)	47/1 436 (3,3 %)	10/122 (8,2 %)	np
BAE2007	CIN histo	30,7 mois	114	22 (19,3 %)	16/90 (17,8 %)	6/24 (25 %)	p = 0,075
BOONLIKIT2008	CIN histo	18,5 mois	250	33 (13,2 %)	8/154 (5,2 %)	20/69 (29,0 %)	p < 0,001
CECCHINI2002	CIN 2/3 histo	66,5 mois	622	52 (9,1 %)	np	np	np
ELIT2011	CIN 2/3 ou cancer histo	18 mois	209	34 (16,3 %)	np	np	np
FREGA2014	CIN histo	3 ans	475	99 (20,8 %)	np	np	np
HERFS2015	CIN histo	22,4 mois	131	16 (12,2 %)	11/97 (11,3 %)	5/34 (14,7 %)	p = 0,5597
KANG2010	CIN 2/3 histo	2 ans	672	37 (5,5 %)	18/561 (3,2 %)	19/111 (17,1 %)	p < 0,01
KIM2010A	CIN ou cancer histo	2 ans	287	24 (8,4 %)	np	np	np
KOCKEN2011	CIN 2+ histo	5 ans	358	15,0 %	np	np	np
KREIMER2006	CIN 2+ histo	2 ans	606	34 (5,6 %)	np	np	np
LIVASY2004	HSIL ou cancer histo	24 mois	390	71 (18,2 %)	17/183 (9,3 %)	54/207 (26,1 %)	p < 0,001
LU2006	dysplasie modérée ou plus histo	12 mois	449	64 (14,3 %)	22/344 (6,4 %)	42/105 (40 %)	OR = 2,972 [IC95% = 1,401-6,281]
LUBRANO2012	CIN histo	39,9 mois	637	88 (13,9 %)	49/441 (11,1 %)	34/137 (28,9 %)	p < 0,0001
MURTA2006	CIN 2/3 histo	16 mois	81	9 (11,1 %)	np	np	np
NAGAI2004	Histo	78 mois	161	15 (9,3 %)	14/143 (9,8 %)	1/8 (12,5 %)	np
REMA2008	CIN histo	1 an	283	35 (12,4 %)	np	np	np
RUSSOMANO2008	CIN 2/3 histo	58 mois	212	6 (2,8 %)	np	np	np
RYU2012	CIN 2+ histo	25,3 mois	183	12 (6,6 %)	2/135 (1,5 %)	10/48 (20,8 %)	p = 0,001
TORNE2013	CIN 2/3 histo	np	132	12 (9,1 %)	2/102 (2,0 %)	10/30 (33,3 %)	p = 0,07
VANHAMONT2006	CIN 2 ou cancer	78 mois	1 696	147 (8,7 %)	np	np	np
WOO2011A	CIN 2/3 histo	12 mois	967	173 (17,9 %)	66/563 (11,7 %)	107/404 (26,5 %)	p = 0,02 (CIN 2) et p < 0,0002 (CIN 3)
WU2011	CIN 2/3 histo	2 ans	236	62 (26,3 %)	np	np	np
ZENG2012	CIN ou cancer histo	29 mois	74	3 (4,1 %)	np	np	np

Référence	Critère d'évaluation	Suivi moyen	Effectif	Résultats			
				Lésions ultérieures	Lésions sur marges saines	Lésions sur marges non saines	Marges saines vs non saines
Conisation au bistouri froid							
KOCKEN2011	CIN 2+ histo	5 ans	77	15,9 %	np	np	np
MURTA2006	CIN 2/3 histo	16 mois	114	13 (11,4 %)	np	np	np
ZENG2012	CIN ou cancer histo	29 mois	869	2 (0,2 %)	np	np	np
Conisation laser							
PENNA2005	histo anormale	41 mois	1 123	39 (3,5 %)	np	np	np
Exérèse sans précision							
BAIS2009	histo	2 ans	183	16 (8,7 %)	np	np	np
CHEN2009	CIN 2+	31,2 mois	1 113	68 (6,1 %)	21/972 (2,2 %)	47/141 (33,3 %)	np
DING2011	CIN 2+ histo	16,3 mois	131	2 (1,5 %)	2/107 (1,9 %)	0/14 (0 %)	np
GHAEMMAGHAMI 2011	CIN 2+ histo ou LSIL+ cytologie	59,5 mois	2 455	118 (4,8 %)	np	np	p = 0,19
MURTA2006	CIN 2/3 histo	16 mois	195	22 (11,3 %)	np	np	np
PARK2008	histo anormale	np	236	10 (4,2 %)	7/208 (3,4 %)	3/28 (10,7 %)	p = 0,102
SIMOES2013	CIN 2/3 histo	27,3 mois	274	77 (28,1 %)	43/189 (22,8 %)	34/85 (40,0 %)	p = 0,011
ZENG2012	CIN ou cancer histo	29 mois	943	5 (0,5 %)	np	np	np
ZIELINSKI2003	CIN 2/3 ou cancer histo	29 mois	108	6 (5,6 %)	np	np	np
Conisation au bistouri froid vs électrorésection à l'anse diathermique							
KOCKEN2011	CIN 2+ histo	5 ans	435	p = 0,58			
SIMOES2013	CIN 2/3 histo	27,3 mois	274	p = 0,198			

Histo = histologie ; np = non précisé

Tableau 33 : Risque de lésions après un traitement de lésions CIN par destruction, études individuelles

Référence	Critère d'évaluation	Suivi moyen	Effectif	Résultats
				Lésions post-thérapeutiques
Coagulation froide				
PAPOUTSIS 2015	cytologie anormale	12 mois	*505*	*55 (10,9 %)*
Cryothérapie				
WESLEY2013	cytologie et colposcopie anormale	12 mois	173	13 (7,5 %)
Vaporisation laser				
FALLANI2003	CIN 2/3 histologie	3 mois	159	3 (1,9 %)
INABA2014	CIN 3	38 mois	134	57 (42,5 %)
YOON2014	CIN 2+ histologie	2 ans	141	14 (9,9 %)
Thérapie photodynamique				
HILLEMANNS 2015	Réponse à 6 mois (cytologie LSIL- ou histologie CIN 1-)	6 mois	325	p vs placebo > 0,05
ISTOMIN2010	Réponse complète (< CIN en cytologie et histologie)	1 an	112	104 (92,8 %)
YAMAGUCHI 2005	Réponse complète (< CIN en cytologie et histologie)	21,2 mois	105	94 (89,5 %)

Tableau 34 : Risque de sténose après un traitement de lésions CIN

Référence	Effectif	Résultats
Électrorésection à l'anse diathermique		
MINTS2006	174	6 (3,4 %)
REMA2008	283	0 (0 %)
Conisation laser		
PENNA2005	1 123	45 (4,0 %)
Cryothérapie		
WESLEY2013	173	1 (0,6 %)
Thérapie photodynamique		
HILLEMANNS2015	159	0 (0 %)

Tableau 35 : Risque de prématurité (< 37 semaines d'aménorrhée) après un traitement d'exérèse ou de destruction

Référence	cas/total avec traitement	cas/total sans traitement	Comparaison avec vs sans traitement (p ou RR [IC 95 %])
TRAITEMENTS D'EXERESE			
Conisation au bistouri froid vs pas de traitement			
KYRGIOU2006A	28 378 (8 études)		1,70 [1,24-2,35]
Électrorésection à l'anse diathermique vs pas de traitement			
KYRGIOU2006A	3 141 (8 études)		1,72 [0,93-3,14]
ANDIA2011	19/189 (10,0 %)	10/189 (5,3 %)	p = 0,092
FREGA2013	26/475 (5,5 %)	19/441 (4,3 %)	1,30 [0,71-2,38]
HEINONEN2013 (CIN 1)	88/1 372 (6,4 %)	228/3 753 (6,1 %)	1,58 [1,14-2,20]
HEINONEN2013 (CIN 2)	88/1 549 (5,7 %)	228/3 753 (6,1 %)	1,57 [1,16-2,14]
HEINONEN2013 (CIN 3)	51/808 (6,3 %)	228/3 753 (6,1 %)	1,63 [1,10-2,42]
WERNER2010	35/511 (6,8 %)	17 445/240 348 (7,3 %)	p = 0,45
Conisation laser vs pas de traitement			
KYRGIOU2006A	1 488 (6 études)		2,59 [1,80-3,72]
Exérèse vs pas de traitement			
CASTANON2012	total : 4 776 (9,4 %)	total : 510 660 (6,7 %)	1,41 [1,29-1,54]
WUNTAKAL2013	37/244 (15,2 %)	62/615 (10,1 %)	1,52 [1,04-2,23]
TRAITEMENTS DE DESTRUCTION			
Vaporisation laser vs pas de traitement			
KYRGIOU2006A	1 583 (3 études)		0,87 [0,63-1,20]

p : p-value ; RR : risque relatif ; IC95% : intervalle de confiance à 95 %; en italique les résultats de la méta-analyse

Tableau 36 : Risque de fausse couche après un traitement d'exérèse ou de destruction, d'après la méta-analyse de Kyrgiou *et al.* [KYRGIOU2015A]

Références	Effectifs	RR [IC 95 %]
FAUSSE COUCHE (1ER OU 2ÈME TRIMESTRE)		
Conisation au bistouri froid vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	950 (3 études)	1,30 [0,92-1,83]
Électrorésection à l'anse diathermique vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	1 332 (4 études)	1,03 [0,77-1,36]
Conisation laser vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	248 (2 études)	0,69 [0,28-1,69]
Vaporisation laser vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	359 (1 étude)	0,65 [0,39-1,09]
Exérèse vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	2 530 (9 études)	1,07 [0,87-1,31]
Destruction vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	359 (1 étude)	0,65 [0,39-1,09]
FAUSSE COUCHE (1ER TRIMESTRE)		
Conisation au bistouri froid vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	950 (3 études)	1,20 [0,78-1,83]
Conisation laser vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	153 (1 étude)	1,05 [0,47-2,33]
FAUSSE COUCHE (2ÈME TRIMESTRE)		
Conisation au bistouri froid vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	950 (3 études)	1,55 [0,79-3,01]
Électrorésection à l'anse diathermique vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	567 (2 études)	1,98 [0,48-8,21]
Conisation laser vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	153 (1 étude)	na
Traitement d'exérèse vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	2 182 268 (8 études)	2,60 [1,45-4,67]

na : non applicable

Tableau 37 : Risque de mortalité périnatale après un traitement d'exérèse ou de destruction, d'après les méta-analyses d'Arbyn *et al.* et de Kyrgiou *et al.* [ARBYN2008] [KYRGIOU2006A]

Références	cas/total avec traitement	cas/total sans traitement	RR [IC 95 %]	test hétérogénéité
TRAITEMENTS D'EXÉRÈSE				
Conisation au bistouri froid vs pas de traitement				
ARBYN2008	33/761	2 305/442 385	2,87 [1,42-5,81]	p = 0,30
KYRGIOU2006A	935 (3 études)		1,89 [0,77-4,65]	
Conisation laser vs pas de traitement				
ARBYN2008	non évalué car hétérogénéité significative			
KYRGIOU2006A	195 (1 étude)		8,00 [0,91-70,14]	
Électrorésection à l'anse diathermique vs pas de traitement				
ARBYN2008	22/3 601	2296/442 377	1,17 [0,74-1,87]	p = 0,862
KYRGIOU2006A	1 418 (3 études)		3,40 [0,62-18,63]	
Exérèse sans précision vs pas de traitement				
ARBYN2008	36/2 806	638/118 171	2,70 [1,89-3,85]	p = 0,892
TRAITEMENTS DE DESTRUCTION				
Cryothérapie vs pas de traitement				
ARBYN2008	2/680	731/141 972	0,62 [0,17-2,22]	p = 0,914
Coagulation froide vs pas de traitement				
ARBYN2008	18/773	24/1 588	1,54 [0,84-2,82]	na
Vaporisation laser vs pas de traitement				
ARBYN2008	13/2 387	1 539/297 974	0,61 [0,32-1,14]	p = 0,579
KYRGIOU2006A	500 (1 étude)		0,67 [0,11-3,96]	
Tout type de destruction vs pas de traitement				
ARBYN2008	33/3 840	2 294/441 534	0,87 [0,53-1,45]	p = 0,271

na : non applicable

Tableau 38 : Risque de poids de naissance < 2 500 g après un traitement d'exérèse ou de destruction, d'après la méta-analyse de Kyrgiou *et al.* [KYRGIOU2006A]

Références	Effectifs	RR [IC 95 %]
TRAITEMENTS D'EXÉRÈSE		
Conisation au bistouri froid vs pas de traitement		
KYRGIOU2006A	13 490 (4 études)	1,82 [1,09-3,06]
Conisation laser vs pas de traitement		
KYRGIOU2006A	695 (2 études)	2,53 [1,19-5,36]
Électrorésection à l'anse diathermique vs pas de traitement		
KYRGIOU2006A	2 188 (6 études)	1,23 [0,39-3,94]
TRAITEMENTS DE DESTRUCTION		
Vaporisation laser vs pas de traitement		
KYRGIOU2006A	774 (1 étude)	0,84 [0,45-1,58]

Tableau 39 : Risque d'accouchement par césarienne après un traitement d'exérèse ou de destruction, d'après la méta-analyse de Kyrgiou *et al.* [KYRGIOU2006A]

Références	Effectifs	RR [IC 95 %]
TRAITEMENTS D'EXÉRÈSE		
Conisation au bistouri froid vs pas de traitement		
KYRGIOU2006A	1 020 (4 études)	3,17 [1,07-9,40]
Conisation laser vs pas de traitement		
KYRGIOU2006A	908 (4 études)	1,16 [0,64-2,09]
Électrorésection à l'anse diathermique vs pas de traitement		
KYRGIOU2006A	2 463 (7 études)	0,88 [0,71-1,09]
TRAITEMENTS DE DESTRUCTION		
Vaporisation laser vs pas de traitement		
KYRGIOU2006A	708 (1 étude)	0,79 [0,49-1,25]

Tableau 40 : Temps de conception supérieur à 12 mois après un traitement d'exérèse ou de destruction, d'après la méta-analyse de Kyrgiou *et al.* [KYRGIOU2015A]

Référence	*Effectifs*	*RR [IC 95 %]*
TEMPS DE CONCEPTION > 12 MOIS		
Conisation au bistouri froid vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	396 (2 études)	1,51 [0,78-2,92]
Électrorésection à l'anse diathermique vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	481 (2 études)	1,06 [0,25-4,47]
Vaporisation laser vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	132 (1 étude)	2,71 [0,95-7,67]
Cryothérapie vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	339 (1 étude)	1,61 [0,70-3,70]
Exérèse vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	877 (3 études)	1,04 [0,41-2,63]
Destruction vs pas de traitement		
KYRGIOU2015A	471 (1 étude)	1,92 [1,00-3,68]
na : non applicable		

6.2.2.3.3 Conclusions et niveaux de preuve

Les conclusions ci-après sont valables pour les traitements de lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales tous grades confondus (CIN). Aucune donnée n'a été retrouvée pour les traitements par acide trichloracétique ou 5-fluorouracil *(niveau de preuve D)*.

QUALITÉ DES MARGES D'EXÉRÈSE

Une méta-analyse rapporte un taux médian de marges non saines après traitement de résection de 24 %, les variations de ce taux étant similaires pour les trois traitements de résection considérés (conisation au bistouri froid, électrorésection à l'anse diathermique, conisation laser : entre 5 % et 45 % environ selon les études) (*niveau de preuve C*). Plus spécifiquement, les taux de marges non saines après un traitement par électrorésection à l'anse diathermique sont compris entre 16 % et 25 % (*niveau de preuve C*).

RISQUE DE LÉSIONS POST-THÉRAPEUTIQUES

Les critères de guérison des lésions ne sont pas homogènes parmi les études de la littérature.

Une étude comparative sur lésions CIN sans précision du grade rapporte une absence de différence significative du taux de lésions résiduelles entre les différents types de traitements de résection et de destruction, comparés deux à deux (*niveau de preuve A*).

Les taux de lésions post-thérapeutiques sont similaires pour les traitements par conisation au bistouri froid, par électrorésection à l'anse diathermique et par conisation laser, et sont environ cinq fois et demi plus élevés chez les femmes ayant eu des marges de résection non saines par rapport aux patientes chez lesquelles les marges de résection étaient saines (*niveau de preuve B2*).

Les traitements par coagulation froide et cryothérapie sont associés à des taux de guérison immédiate des lésions CIN comparables, de l'ordre de 85 % à 95 % (*niveau de preuve C*). Les données sur les taux de lésions post-thérapeutiques après traitement par vaporisation laser ne permettent pas de conclure (*niveau de preuve C*).

Les données sur la photothérapie dynamique ne permettent pas de conclure (*niveau de preuve C*).

RISQUE DE STÉNOSE

Le risque de sténose après un traitement par résection ou ablation est faible (< 4 % des patientes) (*niveau de preuve C*).

TRAITEMENT EFFECTUÉ SOUS COLPOSCOPIE

Le volume et les dimensions des pièces d'exérèse obtenues lors d'un traitement effectué sous guidage colposcopique sont inférieurs à ceux obtenus lors d'un traitement effectué sans colposcopie ou immédiatement après colposcopie (*niveau de preuve C*).

MORBIDITÉ OBSTÉTRICALE

Le traitement par conisation au bistouri froid est associé à des taux de prématurité, de petit poids de naissance et d'accouchement par césarienne significativement plus élevés que ceux des femmes non traitées (*niveau de preuve C*). Ce type de traitement n'est pas associé au taux de fausse couche (*niveau de preuve C*). Les données concernant l'association entre le traitement par conisation au bistouri froid et la mortalité périnatale ne permettent pas de conclure (*niveau de preuve C*).

Le traitement par conisation laser est associé à des taux de prématurité et de petit poids de naissance significativement plus élevés que ceux des femmes non traitées (*niveau de preuve C*). Ce type de traitement n'est pas associé au taux de fausse couche, de mortalité périnatale et d'accouchement par césarienne (*niveau de preuve C*).

Le traitement par électrorésection à l'anse diathermique n'est pas associé au risque de prématurité, de fausse couche, de mortalité périnatale, de petit poids de naissance et d'accouchement par césarienne (*niveau de preuve C*).

Une méta-analyse n'a pas montré de risque significatif de la vaporisation laser sur le risque de prématurité (*niveau de preuve C*).

Les traitements de morbidité obstétricale après traitement par coagulation froide et cryothérapie ne permettent pas de conclure (*niveau de preuve C*).

Les données de comparaison entre traitements ne permettent pas de conclure (*niveau de preuve C*).

6.2.2.3.4 Recommandations

Comme précisé au début de ce paragraphe, bien que la littérature analysée ait concerné les lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas et de haut grade sans distinction, les recommandations sont formulées spécifiquement pour chaque type de lésion (bas grade ou haut grade) compte tenu de leur évolution naturelle spécifique.

De manière générale, afin d'éviter les conséquences obstétricales et le risque de sténose (gênant la surveillance), un traitement d'exérèse devra concilier une limitation du volume cervical retiré tout en conservant des marges saines. Ce traitement sera optimal s'il est conduit sous contrôle colposcopique.

RECOMMANDATIONS POUR LA QUESTION 13 : EN CAS D'INDICATION THÉRAPEUTIQUE DES LÉSIONS HISTOLOGIQUES MALPIGHIENNES INTRA-ÉPITHÉLIALES DE BAS GRADE, QUELS SONT LES TRAITEMENTS À PRIVILÉGIER ?

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

Un traitement n'est pas recommandé de façon systématique en cas de diagnostic d'une lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade. La décision de traitement ne sera envisagée qu'après une période de surveillance de 24 mois, après information et acceptation de la patiente.

En cas de lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade avec cytologie initiale ASC-US ou LSIL, puis de persistance de lésion de bas grade au-delà de 24 mois avec concordance de tous les examens (cytologie, colposcopie et histologie) et colposcopie à jonction pavimento-cylindrique vue, une méthode de destruction de la lésion sera proposée de façon préférentielle (en raison de l'absence de conséquences obstétricales significatives).

En cas de lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade avec cytologie initiale ASC-H, AGC ou HSIL avec un examen colposcopique non satisfaisant (ZT3), un traitement d'exérèse par électrorésection à l'anse diathermique sous contrôle colposcopique peut être envisagé. De même, si l'examen colposcopique était satisfaisant (ZT1 ou ZT2) mais que la discordance entre cytologie et histologie persiste, un traitement d'exérèse par électrorésection à l'anse diathermique sous contrôle colposcopique peut être envisagé.

RECOMMANDATIONS POUR LA QUESTION 14 : EN CAS D'INDICATION D'UN TRAITEMENT LOCAL D'UNE LÉSION HISTOLOGIQUE MALPIGHIENNE INTRA-ÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE, QUELS SONT LES TRAITEMENTS À PRIVILÉGIER ?

Les recommandations qui suivent s'appuient sur les données de la littérature, sauf pour l'option, qui est fondée sur l'avis des experts.

Une hystérectomie n'est pas recommandée en première intention en traitement d'une lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

Le choix de la méthode thérapeutique reposera sur les données de l'examen colposcopique :

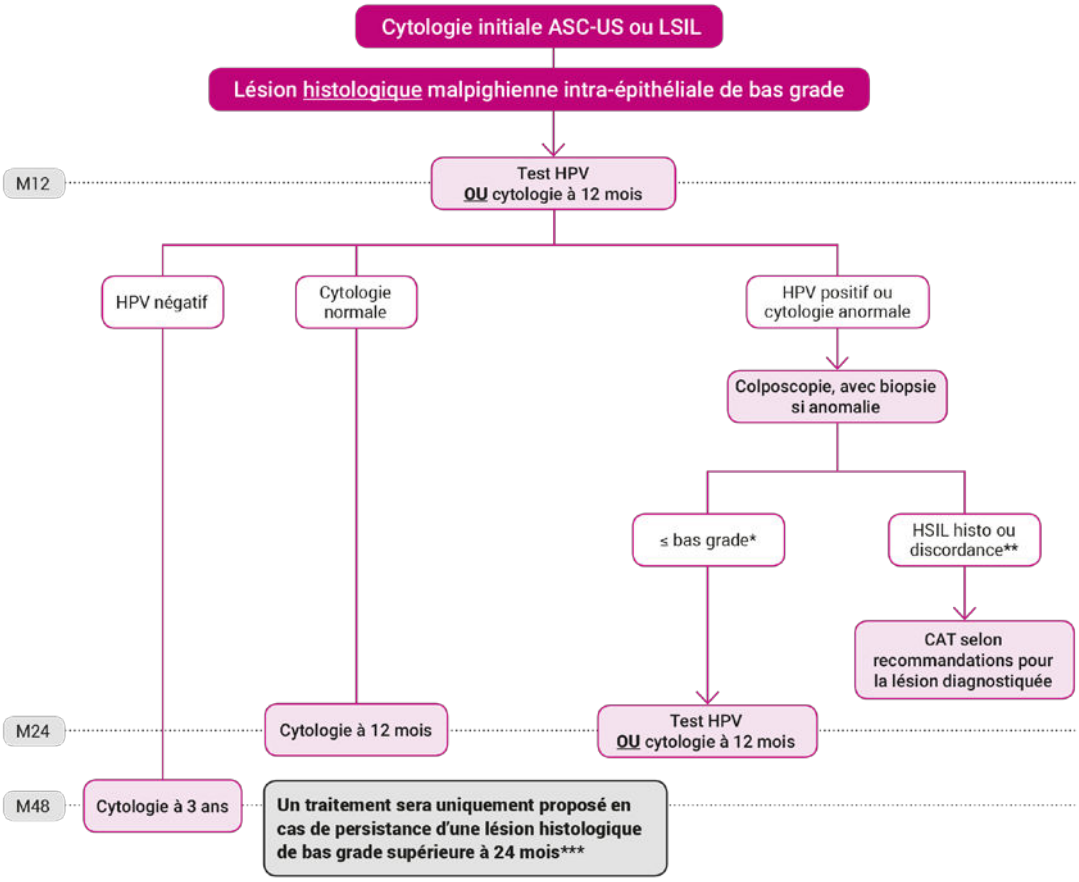
- si l'examen colposcopique était satisfaisant (ZT1 ou ZT2) :
    - une résection de type anse diathermique sous guidage colposcopique est recommandée ;
    - une option peut être proposée : si la lésion présente un aspect colposcopique sans aucun signe d'invasion, est peu étendue et si la jonction pavimento-cylindrique est vue, une destruction ou une abstention-surveillance peut être proposée chez une patiente âgée de moins de 30 ans, consentante et acceptant le principe d'une surveillance régulière (par cytologie et colposcopie +/- biopsie tous les 6 mois pendant 2 ans maximum).
- si l'examen colposcopique était non satisfaisant (ZT3), une exérèse haute +/- un curetage endocervical dans le même temps opératoire sont recommandés.

6.2.2.4 Recommandations générales

6.2.2.4.1 Lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade

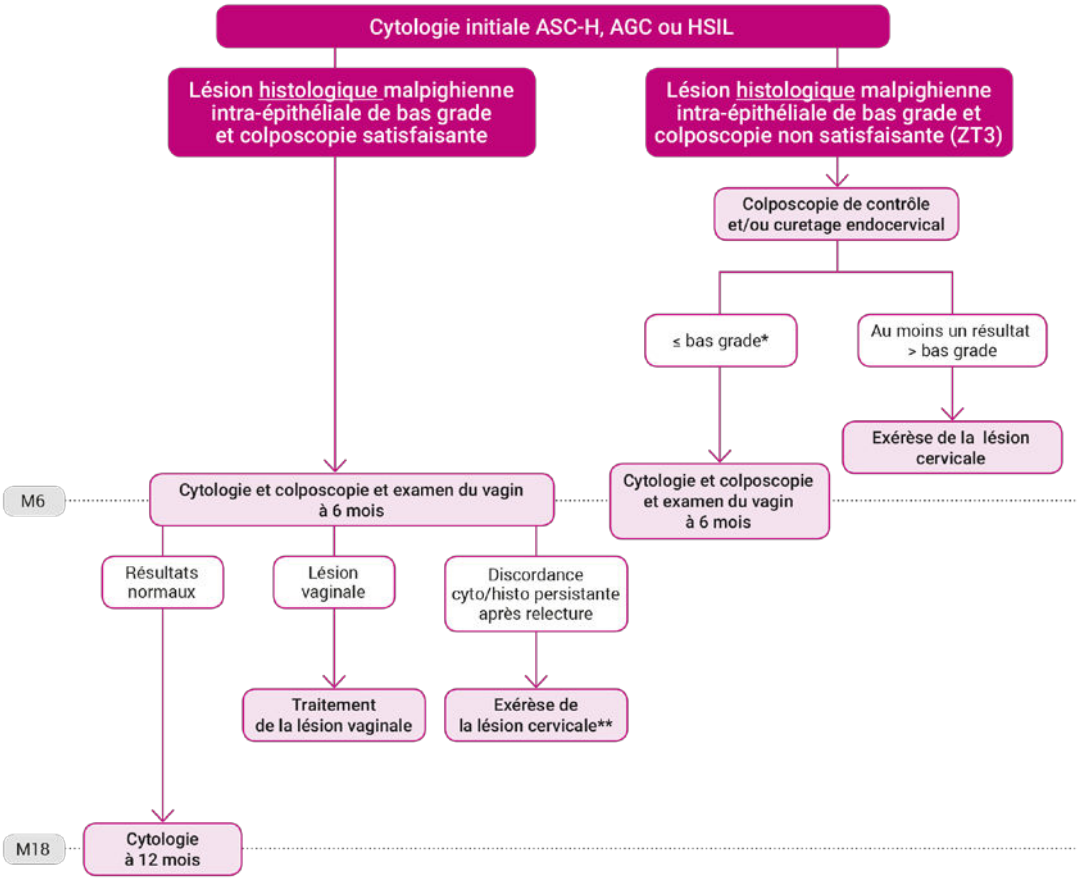
Les recommandations qui suivent s'appuient sur les données de la littérature pour le choix des critères définissant les groupes de femmes à surveiller et le choix des modalités de traitement quand il est indiqué, et sur l'avis des experts pour les modalités de surveillance.

Arbre 12 : Lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade après cytologie initiale ASC-US ou LSIL



HSIL histo = lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade.
* ≤ bas grade = colposcopie satisfaisante et normale ou lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade.
** Discordance = cytologie de haut grade et biopsie de bas grade.
*** Une méthode de destruction sera proposée de façon préférentielle (en raison de l'absence de conséquences obstétricales significatives). La conisation n'est pas systématique, il est possible de continuer la surveillance.

Arbre 13 : Lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade après cytologie initiale ASC-H, AGC ou HSIL

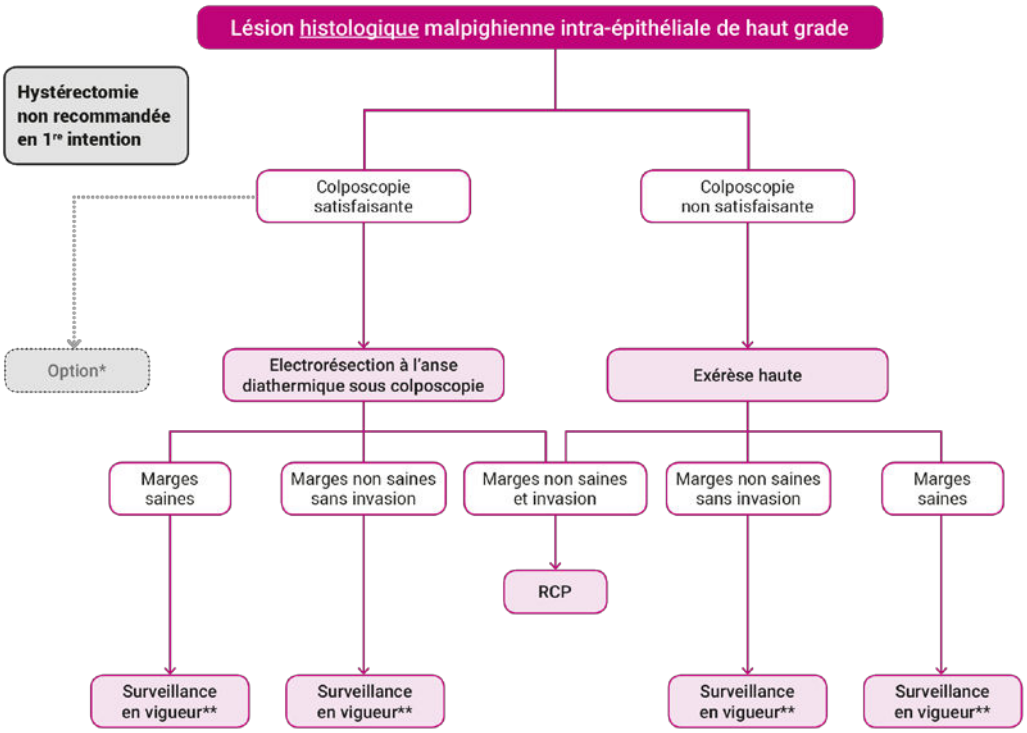


Cyto = cytologie ; histo = histologie.
* ≤ bas grade = colposcopie satisfaisante et normale ou lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade.
** Exérèse recommandée par électrorésection à l'anse diathermique sous contrôle colposcopique.

6.2.2.4.2 Lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade

Les recommandations qui suivent s'appuient sur les données de la littérature pour le choix des critères définissant les groupes de femmes à surveiller et le choix des modalités de traitement quand il est indiqué, et sur l'avis des experts pour les modalités de surveillance.

Arbre 14 : Lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade



* Option : si la lésion présente un aspect colposcopique sans aucun signe d'invasion, est peu étendue et si la jonction pavimento-cylindrique est vue, une destruction ou une abstention-surveillance peut être proposée chez une patiente âgée de moins de 30 ans, consentante et acceptant le principe d'une surveillance régulière (par cytologie et colposcopie +/- biopsie tous les 6 mois pendant 2 ans maximum).
** Les modalités de surveillance post-thérapeutique n'ont été pas évaluées dans ce document. Dans l'attente de leur mise à jour, les recommandations en vigueur sont donc celles de l'ANAES de 2002.

6.2.3 Adénocarcinome *in situ* (AIS)

6.2.3.1 Question 15 : Un traitement conservateur peut-il être proposé en cas d'adénocarcinome *in situ* ? Si oui, quelles sont les modalités de traitement ?

6.2.3.1.1 Sélection bibliographique

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femmes de plus de 25 ans (N ≥ 40) ayant un adénocarcinome *in situ* (AIS) (sans lésion invasive concomitante sur la pièce de résection).

Interventions prises en compte : électrorésection à l'anse diathermique (LEEP/LLETZ), conisation au bistouri froid (CKC), conisation laser, vaporisation laser, cryothérapie, coagulation froide.

Critères de jugement : Qualité des marges d'exérèse chirurgicale, risque de lésions post-thérapeutiques (qui peuvent être désignées en lésions résiduelles ou en récidive dans la littérature), facteurs associés à la qualité des marges et au risque de diagnostic de lésion post-thérapeutique (hauteur de cône, âge).

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) et a permis d'identifier 25 références.

À la lecture des textes intégraux, il s'est avéré que pour l'une d'entre elles, la population se composait de moins de 40 femmes ayant un adénocarcinome *in situ* [BRYSON2004]. Par ailleurs, six autres études ont été exclues car la population comportait des femmes ayant, sur la pièce de résection, un carcinome ou un adénocarcinome invasif concomitamment à l'adénocarcinome *in situ* [COSTA2007] [COSTA2012] [DALRYMPLE2008] [DESIMONE2011] [HWANG2004] [KIM2011]. Deux articles de revue de la littérature ont également été exclus car une revue plus récente prenait en compte les mêmes critères et incluait plus d'études [GRAESSLIN2006] [SALANI2009]. Enfin, un article a été exclu [SRISOMBOON2007] car les patientes ont toutes été incluses dans un article plus récent comportant un plus grand nombre de patientes [KIETPEERAKOOL2012].

Par ailleurs, les experts du groupe de travail ont proposé que soit intégrée une référence supplémentaire, plus ancienne que la période de recherche fixée, mais qui fait référence sur l'influence de la taille du cône sur le risque de lésions post-thérapeutiques [OSTOR2000].

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 16 références pour lesquelles une analyse critique a été réalisée.

Critère	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
QUALITÉ DES MARGES D'EXÉRÈSE	16	[ANDERSEN2002] [BAALBERGEN2014] [BOOTH2014] [BULLPHELPS2007] [COSTALES2013] [DEDECKER2008] [KENNEDY2002] [KIETPEERAKOOL2012] [KIM2009A] [LI2013] [MUNRO2015] [OSTOR2000] [TAYLOR2014] [TIERNEY2014] [VANHANEGEM2012] [YOUNG2007]
Résultats généraux	8	[ANDERSEN2002] [BAALBERGEN2014] [BOOTH2014] [KIM2009A] [LI2013] [MUNRO2015] [TAYLOR2014] [TIERNEY2014]
Selon le type de conisation	12	[ANDERSEN2002] [BAALBERGEN2014] [BULLPHELPS2007] [COSTALES2013] [DEDECKER2008] [KENNEDY2002] [KIETPEERAKOOL2012] [KIM2009A] [MUNRO2015] [TAYLOR2014] [VANHANEGEM2012] [YOUNG2007]
Selon la hauteur de cône	3	[DEDECKER2008] [OSTOR2000] [YOUNG2007]
LESIONS RÉSIDUELLES OU RÉCIDIVE	11	[ANDERSEN2002] [BAALBERGEN2014] [BULLPHELPS2007] [KENNEDY2002] [KIETPEERAKOOL2012] [KIM2009A] [LI2013] [MUNRO2015] [TAYLOR2014] [TIERNEY2014] [VANHANEGEM2012]
Selon la qualité des marges	4	[BAALBERGEN2014] [LI2013] [MUNRO2015] [TAYLOR2014]
Selon la hauteur de cône	2	[ANDERSEN2002] [MUNRO2015]
Selon le type de conisation	8	[ANDERSEN2002] [BULLPHELPS2007] [KENNEDY2002] [KIETPEERAKOOL2012] [KIM2009A] [TAYLOR2014] [TIERNEY2014] [VANHANEGEM2012]

6.2.3.1.2 Synthèse des données de la littérature

Les études disponibles présentent des données d'efficacité des traitements conservateurs (par rapport à l'hystérectomie), sans toutefois systématiquement comparer l'efficacité de ces traitements entre eux.

Les résultats détaillés de chacune des études analysées sont présentés dans le tableau 17 des annexes. D'un point de vue méthodologique général, il a été vérifié que les résultats des études présentées portent bien sur une population de femmes ayant un adénocarcinome *in situ* (AIS) non concomitant à une lésion invasive. Les AIS étant rares, il a été décidé de conserver les articles incluant un minimum de 40 patientes présentant ces lésions, même si le nombre de patientes ayant reçu chaque traitement était plus faible. Il faut donc souligner que les résultats présentés portent dans la très grande majorité des cas sur des effectifs très faibles.

Une revue de la littérature récente synthétise les résultats des études publiées entre 1966 et 2013 sur la qualité des marges de conisation selon le type de traitement utilisé et sur le risque de lésions post-thérapeutiques selon la qualité des marges de résection (mais sans précision du type de conisation) [BAALBERGEN2014]. Cette étude a servi de base à cet argumentaire mais les résultats présentés dans cette revue de la littérature doivent être interprétés avec précaution car des études ont été incluses alors que des lésions invasives ont été diagnostiquées sur la pièce de résection. Par ailleurs, dans beaucoup d'études individuelles incluses dans la revue de Baalbergen *et al.*, les résultats de suivi des patientes traitées par une méthode conservatrice ne sont pas toujours très explicitement présentés (texte narratif, présentation des données par sous-groupes uniquement) et ont donc parfois nécessité une interprétation subjective des chiffres présentés. Par ailleurs, dans beaucoup d'articles les méthodes sont très peu détaillées. Enfin, les résultats de l'article sont présentés selon le risque de « lésions résiduelles » ou « récurrentes », distinction que le groupe de travail a décidé de ne pas conserver pour la présentation finale des résultats et des conclusions de la littérature. En effet, les définitions de ces types de lésions sont trop variables selon les études. Les résultats de Baalbergen *et al.* ont donc été présentés dans un premier temps fidèlement à ceux de l'article, puis des résultats synthétiques de lésions post-thérapeutiques ont été calculés.

Les données de cette revue de la littérature ont été complétées avec des données d'études plus récemment publiées et des données plus spécifiques à un type de traitement ou un critère d'intérêt non pris en compte par la revue de Baalbergen *et al.*

QUALITÉ DES MARGES D'EXÉRÈSE CHIRURGICALE

Le tableau 41 présente la synthèse des études (revue de la littérature de Baalbergen *et al.* et autres études individuelles complémentaires) ayant analysé la qualité des marges d'exérèse chirurgicale après un traitement par électrorésection à l'anse diathermique, bistouri froid ou conisation laser [BAALBERGEN2014].

Il est à noter que l'étude de Baalbergen *et al.* n'a pas précisé la définition des marges saines ou non. Cependant, ce n'était pas non plus le cas de la très grande majorité des études incluses dans cette revue : seuls étaient mentionnés les termes de marges saines ou non saines, sans qu'ils soient définis. La comparaison des résultats des différentes études sur ce critère doit donc être faite avec précaution.

Qualité des marges quel que soit le type de conisation

D'après Baalbergen *et al.*, parmi les 1 465 femmes prises en compte dans les différentes études incluses, 558 ont présenté une marge d'exérèse non saine, soit 38,1 % des femmes [BAALBERGEN2014].

Ce taux est comparable à celui retrouvé dans les études individuelles non intégrées dans Baalbergen *et al.* : entre 26,5 % et 45,8 % [ANDERSEN2002] [BOOTH2014] [LI2013] [MUNRO2015] [TAYLOR2014] [TIERNEY2014] (tableau 41).

Qualité des marges selon le type de conisation

D'après les résultats synthétisés dans Baalbergen *et al.*, les marges d'exérèse étaient non saines chez 30 % des femmes ayant eu un traitement par bistouri froid, chez 51 % de celles ayant eu un traitement par électrorésection à l'anse diathermique et chez 28 % de celles ayant eu un traitement par conisation laser [BAALBERGEN2014] (tableau 41).

Les résultats des études individuelles sont plutôt cohérents avec ceux de cette revue de la littérature :

- deux études de taille très différente ont mis en évidence des taux de marges non saines après traitement par bistouri froid de 25,5 % (effectif de 231 femmes) [MUNRO2015] et de 48,5 % (effectif de 33 femmes) [TAYLOR2014] ;
- trois études de taille très différente ont mis en évidence des taux de marges non saines après traitement par électrorésection à l'anse diathermique plus faibles que dans la revue de la littérature de Baalbergen *et al.* (51 %) : ces taux varient entre 31,8 % et 40,0 % dans ces trois études pour une population totale variant entre 15 et 107 femmes [KIM2009A] [MUNRO2015] [TAYLOR2014] ;
- une étude a mis en évidence un taux de marges non saines après traitement par conisation laser de 28,3 %, comparable à celui de Baalbergen *et al.* (28 %) [ANDERSEN2002].

Comparaisons selon le type de conisation

Par ailleurs, dans quelques études, un test statistique de comparaison de la qualité des marges d'exérèse selon le type de conisation a été réalisé (tableau 41).

Sept études ont comparé plus spécifiquement les traitements par électrorésection à l'anse diathermique et par conisation au bistouri froid [BULLPHELPS2007] [COSTALES2013] [KENNEDY2002] [KIETPEERAKOOL2012] [MUNRO2015] [TAYLOR2014] [VANHANEGEM2012]. Quatre d'entre elles mettent en évidence une différence significative entre ces traitements, en faveur d'une proportion de marges non saines plus faible avec le traitement par bistouri froid [BULLPHELPS2007] [COSTALES2013] [KENNEDY2002] [KIETPEERAKOOL2012]. En revanche, Munro *et al.*, Taylor *et al.* et Van Hanegem *et al.* ne mettent pas en évidence de différence statistiquement

significative entre ces deux traitements selon le statut des marges d'exérèse [MUNRO2015] [TAYLOR2014] [VANHANEGEM2012]. Il est à noter que ce sont essentiellement les plus anciennes études qui mettent en évidence une différence statistiquement significative, sans qu'une explication se dégage clairement (cela ne semble pas être un problème de puissance des études les plus récentes, qui ont des effectifs de taille comparables aux autres études).

Par ailleurs, deux articles mettent en évidence une différence significative de la qualité des marges d'exérèse entre le traitement par conisation au bistouri froid et les autres traitements (électrorésection à l'anse diathermique et conisation laser) [DEDECKER2008] [YOUNG2007]. Ces résultats sont en faveur d'une moindre proportion de marges non saines avec un traitement par conisation au bistouri froid.

Autres facteurs associés à la qualité des marges

- Taille du cône de résection

Trois études ont présenté des données sur ce critère [DEDECKER2008] [OSTOR2000] [YOUNG2007] (tableau 17 des annexes).

Ostor *et al.* ont mis en évidence un taux de marges non saines après conisation au bistouri froid de 7,5 % (trois femmes sur 40) lorsque la hauteur du cône était strictement inférieure à 25 mm et un taux de marges non saines de 16,1 % (cinq femmes sur 31) lorsque la hauteur du cône était supérieure ou égale à 25 mm. Aucun test statistique n'a cependant été réalisé [OSTOR2000].

Dedecker *et al.* et Young *et al.*, dans des études portant sur plusieurs types de traitements, ont mis en évidence des résultats cohérents (bien que la différence soit significative dans une seule des deux études) :

  - Dedecker *et al.* : la hauteur de cône moyenne était de 19,3 mm en cas de marges saines et de 15,3 mm en cas de marges non saines, avec une différence significative de ces deux valeurs ($p < 0,001$) [DEDECKER2008] ;
  - Young *et al.* : la hauteur de cône moyenne était de 1,51 cm en cas de marges saines et de 1,22 cm en cas de marges non saines. Cependant cette différence n'était pas significative ($p = 0,375$) [YOUNG2007].

- Âge des patientes

Aucune étude n'a pris en compte ce facteur dans l'analyse de la qualité des marges de résection.

DIAGNOSTIC DE LÉSIONS POST-THÉRAPEUTIQUES APRÈS TRAITEMENT CONSERVATEUR

Risque de lésions post-thérapeutiques selon la qualité des marges de résection

- Données poolées

Ces données ont été synthétisées dans la revue de la littérature de Baalbergen *et al.* [BAALBERGEN2014] et les résultats synthétiques sont présentés dans le tableau 42.

D'après cette revue de la littérature, 16,5 % des femmes ont présenté une lésion résiduelle AIS ou invasive lorsque les marges de résection étaient saines, alors que ce taux était de 49,3 % lorsque les marges de résection étaient non saines. Les valeurs correspondantes pour le risque de lésions invasives sont de 0,6 % et 5,9 % respectivement.

Concernant la récurrence des lésions, 3,0 % des femmes ont présenté une lésion récurrente AIS ou invasive lorsque les marges de résection étaient saines alors que ce taux était de 17,0 % lorsque les marges de résection étaient non saines. Les valeurs correspondantes pour le risque de lésions invasives sont de 0,5 % et 3,7 % respectivement.

Cependant, aucun test statistique pour comparer ces différences n'a été réalisé. De plus, les temps moyens de suivi de chaque étude n'ont pas été précisés, alors qu'il s'agit d'un critère important d'interprétation des résultats, notamment sur les aspects de récurrence. Enfin, Baalbergen *et al.* n'ont pas précisé quelle était leur définition des lésions résiduelles ou récurrentes.

Les taux de lésions post-thérapeutiques (regroupant donc les lésions résiduelles et récurrentes de l'article) ont été recalculés à partir des données fournies dans l'article de Baalbergen *et al.* Ainsi, 7,6 % des femmes ont présenté une lésion post-thérapeutique AIS ou invasive lorsque les marges de résection étaient saines (101 femmes parmi 1 324) alors que ce taux était de 42,6 % lorsque les marges de résection étaient non saines (275 femmes parmi 646). Les valeurs correspondantes pour le risque de lésions invasives post-thérapeutiques sont respectivement de 0,5 % et 5,4 %.

- Données individuelles complémentaires

Deux études individuelles ultérieures ont également présenté des résultats sur ces critères [LI2013] [TAYLOR2014] (tableau 17 des annexes). Les résultats sont comparables à ceux de la revue de la littérature de Baalbergen *et al.* : le taux de lésions post-thérapeutiques AIS ou plus était de 0 % en cas de marges saines et compris entre 36,4 % et 52,8 % en cas de marges non saines. Cependant, aucun test statistique pour comparer ces différences n'a été réalisé dans ces deux études.

Par ailleurs, Munro *et al.* ont mis en évidence que la présence de marges d'exérèse non saines, par rapport aux marges saines, était significativement associée à un risque plus important de lésions post-thérapeutiques (Hazard ratio = 3,4 [IC95 % = 1,5-7,8]) [MUNRO2015].

Risque de lésions post-thérapeutiques selon la hauteur de cône

Deux études ont pris en compte ce critère [ANDERSEN2002] [MUNRO2015] (tableau 17 des annexes).

D'après Andersen *et al.*, des lésions n'ont été diagnostiquées après conisation pour AIS que chez des patientes ayant eu un cône d'une hauteur inférieure à 20 mm (14,3 % des femmes avec un cône de moins de 15 mm et 8 % des femmes avec un cône de 15 à 20 mm). Cependant, il est à noter qu'aucun test statistique n'a été réalisé pour comparer ces différences et que les effectifs de chacune des quatre catégories prises en compte dans l'article sont faibles (10 à 25 patientes).

Par ailleurs Munro *et al.* ont mis en évidence que la hauteur de cône de résection n'était pas significativement associée au risque de lésion post-thérapeutique (référence 15-40 mm ; 10-15 mm] : HR = 0,4 [IC95 % = 0,1 – 1,5] ; ≤ 10 mm : HR = 1,6 [IC95 % = 0,6 – 4,0]) [MUNRO2015].

Risque de lésions post-thérapeutiques selon le type de conisation

Plusieurs études individuelles ont enfin étudié le risque de lésions post-thérapeutiques selon le type de traitement réalisé. Les résultats sont synthétisés dans le tableau 43.

- Électrorésection à l'anse diathermique

Six études ont mis en évidence que les risques de lésion post-thérapeutique (AIS ou invasive) entre 2,2 et 2,6 ans après un premier traitement par électrorésection à l'anse diathermique sont compris entre 5,6 % et 36,5 % pour les AIS et entre 0 % et 7,7 % pour les lésions invasives [KENNEDY2002] [KIETPEERAKOOL2012] [KIM2009A] [TAYLOR2014] [TIERNEY2014] [VANHANEGEM2012].

Par ailleurs, le risque de lésion post-thérapeutique dans un délai de 3 mois à 2,6 ans était compris entre 0 % et 11,1 % en cas de marges saines, et entre 25,0 % et 57,1 % en cas de marges non saines. Cependant, il est à noter que ces analyses portaient sur des effectifs très faibles (moins de 20 patientes dans chaque groupe pour trois études sur quatre) et qu'aucun test statistique de ces potentielles différences n'a été réalisé.

- Conisation au bistouri froid

Cinq études ont mis en évidence que les taux de lésion post-thérapeutique (AIS ou invasive) entre 2,6 et 5,1 ans après un premier traitement par conisation au bistouri froid sont compris entre 5,2 % et 34,6 % pour les AIS et entre 0 % et 3,8 % pour les lésions invasives [KENNEDY2002] [KIETPEERAKOOL2012] [TAYLOR2014] [TIERNEY2014] [VANHANEGEM2012].

Par ailleurs, le risque de lésion post-thérapeutique dans un délai de 3 mois à 5,1 ans est compris entre 0 % et 5 % en cas de marges saines, et entre 14,0 % et 66,7 % en cas de marges non saines. Cependant, il est à noter que ces analyses portent sur des effectifs très faibles (moins de 20 patientes) et qu'aucun test statistique de ces potentielles différences n'a été réalisé.

- Conisation laser

Deux études ont étudié ce critère [ANDERSEN2002] [KENNEDY2002] mais les résultats présentés par Kennedy *et al.* ne s'appuient que sur quatre patientes. Andersen *et al.* mettent en évidence un risque de lésion post-thérapeutique AIS à 4 ans après première conisation laser de 10 % (7 % en cas de marges saines et 17,6 % en cas de marges non saines).

- Comparaison entre traitements
    - Conisation au bistouri froid *versus* électrorésection à l'anse diathermique

Seules deux études ont comparé statistiquement la différence de risque de lésion post-thérapeutique après un premier traitement d'AIS par conisation au bistouri froid ou électrorésection à l'anse diathermique [BULLPHELPS2007] [TIERNEY2014]. Ces deux études n'ont pas mis en évidence de différence significative selon le traitement (p = 0,102 et 0,87).

    - Autres comparaisons

Aucune autre comparaison de traitements n'a été testée dans les études disponibles.

Tableau 41 : Qualité des marges d'exérèse après traitement d'AIS, selon le type de traitement

Références études individuelles	Bistouri froid		Électrorésection à l'anse diathermique		Conisation laser		Comparaison entre traitements
	Effectif total	Marges non saines	Effectif total	Marges non saines	Effectif total	Marges non saines	
ÉTUDES INCLUSES DANS BAALBERGEN2014							
Wolf, 1996	43	18	7	5	-	-	-
Denehy, 1997	24	8	13	9	-	-	-
Kuohung, 2000	39	11	9	6	-	-	-
Azodi, 1999	25	6	8	6	7	4	-
Soutter, 2001	10	4	43	25	24	14	-
Houghton, 1997	-	-	19	8	-	-	-
Maini, 1998	-	-	50	34	-	-	-
Kennedy, 2002	37	106	49	28	4	0	p = 0,008 (LEEP vs CKC)
Widrich, 1996	18	6	14	7	-	-	-
Bryson, 2004	-	-	22	8	-	-	-
Hwang, 2004	20	9	23	9	41	11	-
Akiba, 2005	-	-	-	-	15	0	-
Bull-Phelps, 2007	69	13	32	11	-	-	p < 0,05
Young, 2007	52	15	9	4	-	-	p = 0,013 (CKC vs autres méthodes)
Dalrymple, 2008	38	8	-	-	44	6	-
Dedecker, 2008	38	6	64	31	11	2	p < 0,01 (comparaison des 3)
Costa, 2012	74	31	60	33	21	11	-
Desimone, 2011	26	12	17	8	-	-	-
Van Hanegem, 2012	58	11	54	14	-	-	p = 0,7
Kietpeerakool, 2012	23	6	37	21	-	-	p < 0,05
Costales, 2013	110	35	54	30	-	-	p = 0,017
Hiramatsu, 2013	-	-	10	4	-	-	-
Résultats poolés BAALBERGEN2014	704	209 (30 %)	594	301 (51 %)	167	48 (28 %)	-
ÉTUDES INDIVIDUELLES NON INCLUSES DANS BAALBERGEN2014							
ANDERSEN2002	-	-	-	-	60	17 (28,3 %)	-
KIM2009A	-	-	78	31 (39,7 %)	-	-	-
MUNRO2015	231	59 (25,5 %)	107	34 (31,8 %)	-	-	p = 0,432
TAYLOR2014	33	16 (48,5 %)	15	6 (40,0 %)	-	-	p = 0,55
BOOTH2014	64/195 (32,8 %)[1]						
LI2013	36/136 (26,5 %)[1]						
TIERNEY2014	34/78 (43,6 %)[1]						

np : non précisé ; LEEP = électrorésection à l'anse diathermique ; CKC = bistouri froid ; [1] : tout type de conisation sans précision

Tableau 42 : Risque de lésions post-thérapeutiques après un traitement d'un AIS, d'après Baalbergen *et al.* [BAALBERGEN2014]

Références études individuelles	Effectif	Nombre d'études	Lésions post-thérapeutiques AIS ou invasives		Lésions post-thérapeutiques invasives	
			Marges non saines	Marges saines	Marges non saines	Marges saines
LÉSIONS RÉSIDUELLES						
Résultats poolés BAALBERGEN2014	965	35	252/511 (49,3 %)	75/454 (16,5 %)	30/511 (5,9 %)	3/454 (0,6 %)
RÉCIDIVES						
Résultats poolés BAALBERGEN2014	1005	36	23/135 (17,0 %)	26/870 (3,0 %)	5/135 (3,7 %)	4/870 (0,5 %)
TOUTES LÉSIONS POST-THÉRAPEUTIQUES						
Résultats poolés BAALBERGEN2014	1970	41	275/646 (42,6 %)	101/1 324 (7,6 %)	35/646 (5,4 %)	7/1 324 (0,5 %)

Tableau 43 : Risque de diagnostic de lésions post-thérapeutiques selon le type de traitement

Référence	Suivi moyen	Effectif	Résultats lésions résiduelle ou récidive après le premier traitement				
			tout type	AIS	invasive	marges saines	marges non saines
Électrorésection à l'anse diathermique							
KENNEDY2002	plus de 3 mois	30	-	5 (16,7 %)	-	2/18 (11,1 %) à 57,2 mois en moyenne	3/12 (25,0 %) à 38,2 mois en moyenne
KIETPEERAKOOL2012	np	37	-	13 (35,1 %)	-	0/14 (0 %)	12/21 (57,1 %)
KIM2009A	28 mois	78	19 (24,4 %)	13 (16,7 %)	6 (7,7 %)	5/47 (10,6 %)	14/31 (45,2 %)
TAYLOR2014	32 mois	33	-	4 (26,7 %)	-	0/9 (0 %)	4/6 (66,7 %)
TIERNEY2014	np	52	23 (44,2 %)	19 (36,5 %)	4 (7,7 %)	-	-
VANHANEGEM2012	26 mois	54	3 (5,6 %)	3 (5,6 %)	0 (0 %)	-	-
Conisation au bistouri froid							
KENNEDY2002	plus de 3 mois	27	-	3 (11,1 %)	-	1/20 (5,0 %) à 56,6 mois en moyenne	2/5 (40,0 %) à 61,3 mois en moyenne
KIETPEERAKOOL2012	np	23	-	5 (21,7 %)	-	0/6 (0 %)	5/17 (29,4 %)
TAYLOR2014	32 mois	15	-	4 (12,1 %)	-	0/17 (0 %)	4/16 (25,0 %)
TIERNEY2014	np	26	10 (38,5 %)	9 (34,6 %)	1 (3,8 %)	-	-
VANHANEGEM2012	37 mois	55	3 (5,2 %)	3 (5,2 %)	0 (0 %)	-	-
Conisation laser							
ANDERSEN2002	49 mois	60	-	6 (10,0 %)	-	3/43 (7,0 %)	3/17 (17,6 %)
KENNEDY2002	plus de 3 mois	4	-	1 (25,0 %)	-	-	-

np : non précisé

6.2.3.1.3 Conclusions et niveaux de preuve

Les études disponibles portent généralement sur un faible nombre de patientes et sont souvent de qualité médiocre (méthodes peu décrites et/ou résultats présentés de façon peu claire).

QUALITÉ DES MARGES D'EXÉRÈSE

En l'absence de définition des marges saines ou non saines dans les articles considérés, on considérera qu'une marge saine correspond à l'absence de lésions sur les tranches de section.

Selon le type de traitement

Environ 38 % des patientes ont des marges de résection non saines après une conisation pour un AIS (*niveau de preuve C*) ; cette proportion est de l'ordre de 30 % après un traitement par conisation au bistouri froid, de 51 % après un traitement par électrorésection à l'anse diathermique et de 28 % après un traitement par conisation laser (*niveau de preuve C*). La proportion de marges non saines est significativement plus faible après un traitement par conisation au bistouri froid par rapport au traitement par électrorésection à l'anse diathermique dans la majorité des études (*niveau de preuve C*).

Autres facteurs potentiels

Les données concernant le lien entre la hauteur du cône de résection d'un AIS et le statut des marges d'exérèse sont limitées et discordantes (*niveau de preuve C*). Aucune donnée ne renseigne sur le statut des marges selon l'âge des patientes (*niveau de preuve D)*.

RISQUE DE LÉSIONS POST-THÉRAPEUTIQUES

Selon la qualité des marges d'exérèse

Des marges de résection saines sont associées à un moindre risque de lésions post-thérapeutiques (*niveau de preuve B2*). Des lésions post-thérapeutiques de type AIS ou plus sont trouvées chez 7,6 % des patientes présentant des marges saines et chez 42,6 % des patientes présentant des marges non saines. Ces taux sont respectivement de 0,4 % et 5,4 % pour le risque de lésions invasives (*niveau de preuve C*).

Selon le type de traitement

L'efficacité du traitement par électrorésection à l'anse diathermique n'est pas significativement différente de celle du traitement par conisation au bistouri froid (*niveau de preuve C*). Il n'existe pas de données comparant ces traitements à la conisation laser (*niveau de preuve D*).

Selon la hauteur de cône

Les données concernant le lien entre la hauteur du cône de résection d'un AIS et le risque de lésion post-thérapeutique ne permettent pas de conclure (*niveau de preuve C*).

6.2.3.1.4 Recommandations

Compte tenu du peu de données disponibles dans la littérature pour répondre précisément à la question posée, les recommandations ci-dessous s'appuient essentiellement sur l'avis des experts.

En cas d'adénocarcinome *in situ*, le diagnostic histologique et l'exérèse de la lésion doivent être réalisés dans un premier temps.

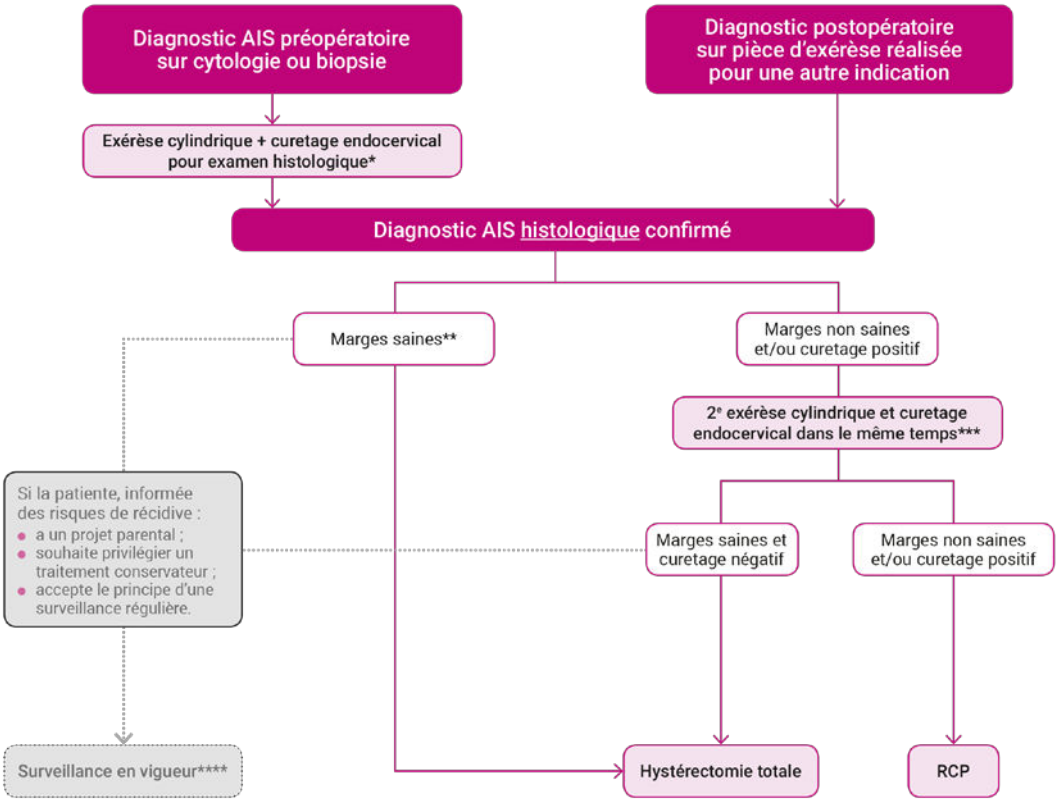
Ensuite, un traitement conservateur peut être proposé dans certains cas :

- si les marges sont saines :
    - une hystérectomie totale est recommandée ;
    - une option peut être proposée : si la patiente, informée des risques de récidive, a un projet parental, souhaite privilégier un traitement conservateur et accepte le principe d'une surveillance régulière, une surveillance selon les recommandations en vigueur peut être proposée.
- si les marges sont non saines et/ou le curetage endocervical positif, une nouvelle exérèse conservatrice et un nouveau curetage endocervical sont recommandés afin d'éliminer une éventuelle lésion invasive résiduelle :
    - si les marges sont non saines et/ou le curetage positif après cette 2ème exérèse, une discussion du traitement ultérieur en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) est recommandée ;
    - si les marges sont saines et le curetage endocervical négatif :
        - une hystérectomie totale est recommandée ;
        - une option peut être proposée : si la patiente, informée des risques de récidive, a un projet parental, souhaite privilégier un traitement conservateur et accepte le principe d'une surveillance régulière, une surveillance selon les recommandations en vigueur peut être proposée.

6.2.3.2 Recommandations générales

Compte tenu du peu de données disponibles dans la littérature, les recommandations ci-dessous s'appuient essentiellement sur l'avis des experts.

Arbre 15 : Adénocarcinome *in situ* histologique confirmé



* Cylindrectomie par électrorésection à l'anse diathermique ou conisation au bistouri froid. Hystérectomie non recommandée en raison du risque de sous-traitement en cas d'invasion méconnue.
** Marge saine = absence de lésion au contact des berges (latérales, endo et exocervicales). Il n'existe pas de définition précisant la distance minimale de la lésion par rapport aux berges.
*** Afin d'éliminer une éventuelle lésion invasive résiduelle.
**** Les modalités de surveillance post-thérapeutique n'ont pas été évaluées dans ce document. Dans l'attente de leur mise à jour, les recommandations en vigueur sont donc celles de l'ANAES de 2002.

7 Remerciements

L'INCa remercie les coordonnateurs scientifiques, les membres du groupe de travail, les relecteurs et les représentantes de patientes pour leur participation à l'élaboration de ces recommandations.

8 Groupe de travail et coordination

8.1 Composition du groupe de travail

BERGERON Christine, anatomopathologiste, laboratoire Cerba, Cergy Pontoise (coordonnateur scientifique) - (excepté pour les 2 options concernant la place du double immunomarquage dans le triage des cytologies ASC-US et LSIL)
COCHAND-PRIOLLET Béatrix, anatomopathologiste, Hôpital Cochin, Paris (coordonnateur scientifique), ***intégration du groupe en mai 2015***
DALSTEIN Véronique, biologiste moléculaire, CHU, Reims (coordonnateur scientifique)
MERGUI Jean-Luc, gynécologue, hôpital de la Pitié-Salpêtrière/Cabinet libéral, Paris (coordonnateur scientifique)

BRUN Jean-Luc, gynécologue, CHU de Bordeaux
CARCOPINO Xavier, gynécologue, Hôpital Nord, Marseille
CARTIER Isabelle, anatomopathologiste, laboratoire Cartier, Paris
COURTADE-SAIDI Monique, anatomopathologiste, CHU de Toulouse
FENDER Muriel, médecin de santé publique, association EVE, Illkirch
GAILLOT Alain, anatomopathologiste, cabinet Sipath-Unilabs, Clermont-Ferrand
GARRIGUE Isabelle, virologue, CHU de Bordeaux
GRAESSLIN Olivier, gynécologue, CHU de Reims *intégration du groupe en juin 2015*
HEARD Isabelle, gynécologue, Institut Pasteur, Paris
LAUDE Hélène, virologue, Institut Pasteur, Paris *intégration du groupe en mai 2015*
LEVEQUE Jean, gynécologue, CHU/Centre Eugène Marquis, Rennes
MOUSTEOU Françoise, gynécologue, cabinet libéral, Cagnes-sur-Mer
SENGCHANH Somany, médecin coordonnateur, Centre de coordination des dépistages des cancers, CHRU de Tours

Démissions du groupe de travail

Ces démissions sont intervenues avant la première réunion du groupe sur le travail de formulation des recommandations.
DARAÏ Emile, gynécologue, Paris, *démission en mars 2015*
DI PATRIZIO Paolo, médecin généraliste, Dombasle-sur-Meurthe, ***démission en mars 2015***
HALFON Philippe, virologue, Marseille, *démission en mars 2015*
VACHER-LAVENU Marie-Cécile, anatomopathologiste, Paris (coordinatrice scientifique jusqu'à sa sortie du groupe de travail), ***démission en mars 2015***
GANTOIS Adrien, sage-femme, cabinet libéral, Le-Pré-Saint-Gervais, ***démission en octobre 2014***

8.2 Institut national du cancer

Coordination par le Département Bonnes Pratiques, Direction des Recommandations et du Médicament
MOROIS Sophie, chef de projet (depuis mars 2015)
ROUE Tristan, chef de projet (depuis janvier 2016)
PLANCHAMP François, chargé de projet (jusqu'en décembre 2014)
DE PERETTI Camille, documentaliste
DUPERRAY Marianne, responsable de département (depuis juin 2016)
SCEMAMA Olivier, responsable de département (entre septembre 2014 et décembre 2015)
VERDONI Laetitia, responsable de département (jusqu'en mai 2014)
DAHAN Muriel, directrice de la Direction Recommandations et du Médicament (depuis octobre 2016)
BELORGEY Chantal, directrice de la Direction Recommandations, Médicament et Qualité de l'expertise (entre janvier 2015 et juin 2016)
MAZEAU-WOYNAR Valérie, directrice de la Direction Recommandations et Qualité de l'expertise (jusqu'octobre 2014)

9 Relecteurs (N = 121)

ADEM Camilo, anatomopathologiste, Institut de Pathologie de Paris
AGIUS Gérard, virologue, CHU, Poitiers
AIREAU Xavier, chirurgien gynécologue, CH, Cholet
ANGER Éric, anatomopathologiste, cabinet libéral, Alençon
ARDAENS Katty, gynécologue, CHU Jeanne de Flandre, Lille
AVEROUS Gerlinde, anatomopathologiste, CHU, Strasbourg
AZOULAY Catherine, médecin coordonnateur de structure de dépistage, ADOC94, Joinville-le-Pont
BALDAUF Jean-Jacques, chirurgien gynécologue, CHU, Strasbourg
BARLETTA Hugues, chirurgien gynécologue, hôpital privé Drôme Ardèche, Guilherand-Granges
BAULON-THAVEAU Emmanuelle, chirurgien gynécologue, clinique ADASSA, Strasbourg
BEBY DEFAUX Agnès, virologue, CHU, Poitiers
BENCHETRIT Maxime, anatomopathologiste, laboratoire DIAG, Nice
BIREMBAUT Philippe, anatomopathologiste, CHU, Reims
BLOGET Florence, anatomopathologiste, cabinet libéral, Avon
BOUKERROU Malik, chirurgien gynécologue, CHU, La Réunion
BOULLE Nathalie, biologiste médical, CHRU et hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier
BOURDARIAS Lionnel, chirurgien gynécologue, CH de la Côte Basque, Bayonne
BOURGAIN Claire, anatomopathologiste, UZ, Leuven
BOUTET Gérard, gynécologue, CHU Pellegrin, Tripode, maternité Aliénor, Bordeaux
BRUGERE Sandrine, gynécologue, cabinet libéral, Bordeaux
BUNGE Lucie, médecin généraliste, cabinet libéral de groupe et CCU à la faculté Paris Diderot, Paris
BUTZBACH Pimprenelle, chirurgien gynécologue, CHICAS et hôpital, Gap
CAMARENA Josiane, gynécologue, Hôpital de la Conception, Marseille
CHETRITT Jérôme, anatomopathologiste, Institut d'Histo Pathologie, Nantes
CHEVALLIER Anne, anatomopathologiste, CHU, Nice
CLAVEL Christine, biologiste moléculaire, CHU, Reims
COMBECAL Jacques, gynécologue, cabinet libéral et CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier
COULOMB Aurore, anatomopathologiste, hôpital Trousseau et HUEP, Paris
CUCHEROUSSET Joël, anatomopathologiste, GHI, Le Raincy-Montfermeil
DARAÏ Emile, chirurgien gynécologue, hôpital Tenon, Paris
DAT Suzanne, gynécologue, CHIC, Moissac
DE FREMINVILLE Humbert, médecin généraliste, cabinet libéral, Arnas
DE PINIEUX Isabelle, anatomopathologiste, IRSA et cabinet libéral, Chambray-lès-Tours
DE REILHAC Pia, gynécologue, cabinet libéral, Nantes
DECLERCK Damienne, anatomopathologiste, cabinet libéral, Avon
DELAMARE Catherine, virologue, CHR, Metz-Thionville
DUBOIS Anne, anatomopathologiste, institut d'histo-pathologie, La Roche-sur-Yon
DUJONCQUOY Sarah, patiente
DUTHOIT Dominique, anatomopathologiste, cabinet libéral, Dunkerque
DUTRIAUX Nicolas, sage-femme, cabinet libéral, Herblay
FABBRO Michel, oncologue, CLCC Val d'Aurelle et institut régional du Cancer, Montpellier
FERRAT Emilie, médecin généraliste, Université Paris-Est Créteil et cabinet libéral, Saint-Maur-des-Fossés
FRITEL Xavier, chirurgien gynécologue, CHU, Poitiers
GARNIER Anne, médecin coordonnateur de structure de dépistage, office de Lutte contre le cancer d'Isère, Meylan
GAUDY-GRAFFIN Catherine, virologue, CHRU, Tours
GAUTHIER Raphael, médecin généraliste, cabinet libéral, Paris
GAUTIER Claude-Pierre, chirurgien gynécologue, A.D.CA 84, Avignon
GODFRAIND Catherine, anatomopathologiste, CHU, Clermont-Ferrand
GOLFIER François, chirurgien gynécologue, hôpitaux universitaires, Lyon
GONDRY Jean, chirurgien gynécologue, CHU, Amiens
GRONDIN Marie-Ange, médecin coordonnateur de structure de dépistage, ABIDEC-ARDOC, Clermont-Ferrand
GUERMONT Julien, sage-femme, conseil départemental, Mayotte
GUILLIBERT François, chirurgien gynécologue, polyclinique du Parc Rambot, Aix-en-Provence
HANTZ Sébastien, virologue, CHU, Limoges
HENNO Sébastien, anatomopathologiste, CHU Pontchaillou, Rennes
HOCKE Claude, chirurgien gynécologue, CHU, Bordeaux
HOCQUEMILLER Raphael, gynécologue, institut Fournier et clinique Geoffroy Saint Hilaire, Paris
HOUNGBEDJI Calixte, chirurgien gynécologue, CH, Dinan
HOUZIAUX Odile, sage-femme, école de sages-femmes et hôpital Foch, Suresnes
HUYNH Bernard, chirurgien gynécologue, clinique Hartmann, Neuilly-sur-Seine

JACQUET Jean-Pierre, médecin généraliste, cabinet libéral, Peney
JOURDAIN Olivier, chirurgien gynécologue, polyclinique Jean Villar, Bruges
JOUTEL Nicolas, chirurgien gynécologue, CHI, Evreux
KAEMMERLEN-RABISCHONG Anne-Gaelle, gynécologue, CHU Estaing, Clermont-Ferrand
KIRCHNER Stéphane, anatomopathologiste, centre de pathologie Émile Gallé, Nancy
LE DUC-BANASZUK Anne-Sophie, médecin coordonnateur de structure de dépistage, CAP SANTE 49, Angers
LE GENTIL Michel, médecin généraliste, cabinet libéral, Saint-Médard-en-Jalles
LELARGE Christian, anatomopathologiste, cabinet libéral, Abbeville
LOGNOS Béatrice, médecin généraliste, cabinet libéral, Saint-Georges-d'Orques
MARCHETTA Jacques, chirurgien gynécologue, CHU, Angers
MARIE Béatrice, anatomopathologiste, CHU, Nancy
MARRET Henri, chirurgien gynécologue, CHU, Tours
MASSONI Fabrice, chirurgien gynécologue, cabinet libéral, Valenciennes
MATHIEU Claudine, gynécologue, CHU, Bordeaux
MEDIONI Dan, anatomopathologiste, cabinet libéral MEDIPATH, Mougins
MICHAUD Philippe, chirurgien gynécologue, clinique de l'Archette, Olivet
MICHIELS Jean-François, anatomopathologiste, CHU, Nice
MICHY Thierry, chirurgien gynécologue, CHU, Grenoble
MIGEON Pierre-Antoine, sage-femme, cabinet libéral, Lyon
MONSONEGO Joseph, chirurgien gynécologue, Institut du col, Paris
MOREAU Farida, biologiste médical, CH, Troyes
MOUGIN Christiane, biologiste médical, CHRU, Besançon
NADEAU Cédric, chirurgien gynécologue, CHU, Poitiers
NEYRA Monique, anatomopathologiste, cabinet libéral Biomnis, Lyon
NICOLET Guillaume, chirurgien gynécologue, CH Gabriel Martin, La Réunion
PASQUIER Christophe, virologue, CHU, Toulouse
PAYAN Christopher, virologue, CHRU, Brest
PEIGUE-LAFEUILLE Hélène, virologue, CHU, Clermont-Ferrand
PERRAIN Alice, médecin généraliste, cabinet libéral, La Croix-en-Touraine
PHALIPPOU Jérôme, chirurgien gynécologue, CH, Valenciennes
PICOT Rémi, anatomopathologiste, cabinet libéral, Reims
PRETET Jean-Luc, biologiste médical, université de Franche-Comté et CHRU, Besançon
RAIMOND Emilie, gynécologue, CHU, Reims
RAMANAH Rajeev, chirurgien gynécologue, CHRU, Besançon
RAULIC Patrick, gynécologue, CLCC centre Léon Bérard et cabinet libéral, Lyon
REAU Patricia, anatomopathologiste, cabinet libéral, Bordeaux
RENAUD Olivier, anatomopathologiste, CHU, Poitiers
RIMAILHO Jacques, chirurgien gynécologue, CHU et institut universitaire du cancer, Toulouse
ROCHE Isabelle, anatomopathologiste, IHCP, Le Bouscat
RONCO Guglielmo, épidémiologiste, Italie
ROUSSEL Etienne, chirurgien gynécologue, CH, Blois
ROUSSET-JABLONSKI Christine, gynécologue, CLCC centre Léon Bérard, Lyon
RUELLE Yannick, médecin généraliste, cabinet libéral, Pantin
SAINT-SUPERY Romain, chirurgien gynécologue, maison de santé protestante de Bordeaux-Bagatelle, Talence
SANCHEZ Henri-Pierre, anatomopathologiste, IHCP, Le Bouscat
SANGWAN Jacques, chirurgien gynécologue, CHIC, Amboise et CHU Bretonneau, Tours
SATTONNET Christophe, anatomopathologiste, laboratoire DIAG, Nice
SAUTEREY Baptiste, gynécologue, CLCC Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin, Angers
SCHEFFLER Michèle, gynécologue, cabinet libéral, Nancy
SCHVOERER Evelyne, biologiste médical, CHRU et laboratoire de virologie, Nancy
SEGONDY Michel, virologue, CHU, Montpellier
SIARY Alain, médecin généraliste, cabinet libéral, Savigny-le-Temple
SOUSSAN Patrick, virologue, hôpital Tenon, Paris
STAROZ Frédéric, anatomopathologiste, cabinet libéral, Quimper
SUCIU Voichita, anatomopathologiste, Gustave Roussy, Villejuif
THIROUARD Yannick, chirurgien gynécologue, groupe hospitalier La Rochelle Ré Aunis, La Rochelle
THOMAS Nadia, gynécologue, AGDOC (association guyanaise de dépistage organisé des cancers), Guyane
TIFAOUI Naouel, gynécologue, CHU Caremeau, Nîmes
TRICOT Nathalie, chirurgien gynécologue, CHU et cabinet libéral, Dijon
VAUCEL Édouard, chirurgien gynécologue, CHU, Nantes
VENARD Véronique, virologue, CHU, Nancy

10 Principaux résultats de la relecture nationale

Parmi 198 professionnels de santé ou représentants de patientes sollicités, 121 personnes se sont exprimées sur au moins une question (119 questionnaires reçus, deux questionnaires ayant été remplis par deux personnes), pour un taux de réponse de 60,1 %.

A la question « Le document apportera- t-il des **informations utiles aux professionnels** impliqués dans la conduite à tenir des patientes ayant une cytologie cervico-utérine anormale ? », il y a eu **88,7 % d'accord fort** (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 8,11 sur une échelle de 1 à 9 (sur 115 réponses).

A la question « La **présentation et rédaction de ce document est-elle claire et sans ambiguïté ?** » : il y a eu **76,8 % d'accord fort** (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 7,35 sur une échelle de 1 à 9 (sur 112 réponses).

Les paragraphes de critères de qualité des examens ont également été soumis à la relecture nationale, et voici les principaux résultats :

	Nb répondants	Paragraphe pertinent et complet (% Oui)
Généralités frottis	108	103 (95,4 %)
Cytologie	105	99 (94,3 %)
Test HPV	107	93 (86,9 %)
Colposcopie	92	83 (90,2 %)

Pour chaque question identifiée, les relecteurs devaient répondre aux questions suivantes :

- Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? Oui/Non
- L'argumentaire et ses conclusions vous paraissent-ils clairs, complets et pertinents ? Oui/Non
- Êtes-vous d'accord avec les recommandations proposées ? Échelle de Likert en 9 points (1 : pas du tout d'accord et 9 : tout à fait d'accord)
- Êtes-vous en mesure d'appliquer ces recommandations dans votre pratique ? Oui/Non

Par ailleurs, pour chaque recommandation générale, les questions suivantes ont été posées :

- Êtes-vous d'accord avec les recommandations proposées ? Échelle de Likert en 9 points (1 : pas du tout d'accord et 9 : tout à fait d'accord)
- L'arbre de décision proposé vous parait-il clair ? (plusieurs questions si plusieurs arbres) Échelle de Likert en 9 points (1 : pas du tout d'accord et 9 : tout à fait d'accord)
- Êtes-vous en mesure d'appliquer ces recommandations dans votre pratique ? Oui/Non

Les réponses des relecteurs pour chaque question/recommandation sur l'accord aux recommandations et leur applicabilité, ainsi que sur la clarté des arbres de décision, sont synthétisées dans le tableau ci-dessous :

	Accord avec la recommandation (moyenne (% note > 6))	Applicabilité de la recommandation (% Oui)	Clarté de l'arbre (moyenne (% note > 6))
CONDUITE DIAGNOSTIQUE			
ASCUS			
Q1	7,76 (82,5 %)	92,9 %	
Q2	7,61 (81,2 %)	87,5 %	
Q3	7,62 (79,3 %)	85,5 %	
Reco générale	7,78 (87,2 %)	91,4 %	
Arbre 1			7,95 (84,6 %)
Arbre 2			7,78 (81,7 %)
ASC-H			
Q4	7,50 (73,5 %)	84,0 %	
Reco générale	7,65 (77,3 %)	84,8 %	
Arbre			7,82 (80,4 %)
LSIL			
Q5	7,49 (79,8 %)	87,5 %	
Q6	7,26 (73,0 %)	87,5 %	
Reco générale	7,55 (77,8 %)	84,5 %	
Arbre 1			8,05 (86,6 %)
Arbre 2			7,86 (84,1 %)
AGC			
Q7	7,66 (81,5 %)	86,8 %	
Q8	8,30 (91,8 %)	88,9 %	
Reco générale	7,78 (84,0 %)	87,0 %	
Arbre			8,07 (87,9 %)
HSIL			
Arbre			8,62 (96,4 %)
Grossesse			
Q9	8,45 (95,5 %)	96,1 %	
Q10	8,20 (91,4 %)	88,8 %	
Reco générale	8,25 (94,3 %)	90,9 %	
Arbre 1			8,32 (92,7 %)
Arbre 2			8,36 (92,6 %)

	Accord avec la recommandation (moyenne (% note > 6))	Applicabilité de la recommandation (% Oui)	Clarté de l'arbre (moyenne (% note > 6))
INDICATIONS THERAPEUTIQUES			
Q11	7,98 (84,8 %)	89,8 %	
Q12	7,81 (78,9 %)	82,8 %	
Q13	8,30 (93,3 %)	77,2 %	
Q14	8,19 (88,8 %)	77,8 %	
Lésion histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade			
Reco générale	8,10 (87,8 %)	82,8 %	
Arbre 1			8,00 (84,8 %)
Arbre 2			8,29 (95,1 %)
Lésion histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade			
Reco générale	8,42 (93,5 %)	81,7 %	
Arbre			8,31 (90,8 %)
AIS			
Q15	7,76 (83,3 %)	77,5 %	
Reco générale	8,03 (88,5 %)	76,7 %	
Arbre			8,12 (89,1 %)

11 Références bibliographiques

[ASCUSLSILTRIAGE2003A] Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 2003;188(6):1383-92.

[ACHARYA2005] Acharya G, Kjeldberg I, Hansen SM, Sorheim N, Jacobsen BK, Maltau JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. Archives of Gynecology & Obstetrics 2005;272(2):109-12.

[ACLADIOUS2002] Acladious NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaklama M, Kitchener H. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). International Journal of Cancer 2002;98(3):435-9.

[AERSSENS2009] Aerssens A, Claeys P, Beerens E, Garcia A, Weyers S, Van Renterghem L et al. Prediction of recurrent disease by cytology and HPV testing after treatment of cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2303.2008.00567.x]. Cytopathology 2009;20(1):27-35.

[AGRAMUNT2013] Agramunt S, Checa MA, Gonzalez-Comadran M, Larrazabal F, Arbos A, Alameda F et al. High-grade squamous intraepithelial lesion could be managed conservatively in women up to 25 years: results from a retrospective cohort study. J Low Genit Tract Dis 2013;17(4):459-62.

[ALBRECHTSEN2008] Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, Irgens LM, Iversen OE. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. BMJ 2008;337:a1343.

[ALLAM2005] Allam M, Paterson A, Thomson A, Ray B, Rajagopalan C, Sarkar G. Large loop excision and cold coagulation for management of cervical intraepithelial neoplasia. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2005;88(1):38-43.

[ALMOG2003] Almog B, Gamzu R, Bornstein J, Levin I, Fainaru O, Niv J et al. Clinical and economic benefit of HPV-load testing in follow-up and management of women postcone biopsy for CIN2-3. British Journal of Cancer 2003;89(1):109-12.

[ALMOG2003A] Almog B, Gamzu R, Kuperminc MJ, Levin I, Fainaru O, Niv J et al. Human papilloma virus testing in patient follow-up post cone biopsy due to high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Gynecologic Oncology 2003;88(3):345-50.

[ALONSO2006] Alonso I, Torne A, Puig-Tintore LM, Esteve R, Quinto L, Campo E et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. Gynecologic Oncology 2006;103(2):631-6.

[ANDERSEN2002] Andersen ES, Nielsen K. Adenocarcinoma in situ of the cervix: a prospective study of conization as definitive treatment. Gynecol Oncol 2002;86(3):365-9.

[ANDIA2011] Andia D, Mozo de RF, Villasante A, Rivero B, Diez J, Perez C. Pregnancy outcome in patients treated with cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.10.015]. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2011;112(3):225-8.

[ANDRADE2014] Andrade CE, Scapulatempo-Neto C, Longatto-Filho A, Vieira MA, Tsunoda AT, da Silva ID et al. Prognostic scores after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a proposed model and possible implications for post-operative follow-up [http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12446]. Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica 2014;93(9):941-8.

[ANG2011] Ang C, Mukhopadhyay A, Burnley C, Faulkner K, Cross P, Martin-Hirsch P et al. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. BJOG 2011;118(6):685-92.

[ARBYN2008] 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. [Review] [47 refs] [http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a1284]. BMJ 2008;337:a1284.

[ARBYN2013A] Arbyn M, Roelens J, Cuschieri K, Cuzick J, Szarewski A, Ratnam S et al. The APTIMA HPV assay versus the Hybrid Capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: a meta-analysis of the diagnostic accuracy. International Journal of Cancer 2013;132(1):101-8.

[ARBYN2013] Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PP et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;3CD008054, 2013.

[ARBYN2012] Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 2012;30 Suppl 5F88-99, 2012 Nov 20.

[ARBYN2012] Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary

prevention of cervical cancer. Vaccine 2012;30 Suppl 5F88-99, 2012 Nov 20.

[ARENA2002] Arena S, Marconi M, Ubertosi M, Frega A, Arena G, Villani C. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. Minerva Ginecol 2002;54(3):225-37.

[ASCIUTTO2015] Asciutto KC, Henic E, Forslund O, Bjelkenkrantz K, Borgfeldt C. Age influences the clinical significance of atypical glandular cells on cytology. Anticancer Res 2015;35(2):913-9.

[AUEAUNGKUL2011] Aue-Aungkul A, Punyawatanasin S, Natprathan A, Srisomboon J, Kietpeerakool C. "See and treat" approach is appropriate in women with high-grade lesions on either cervical cytology or colposcopy. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp 2011;12(7):1723-6.

[BAALBERGEN2014] Baalbergen A, Helmerhorst TJ. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix--a systematic review. Int J Gynecol Cancer 2014;24(9):1543-8.

[BAE2007] Bae JH, Kim CJ, Park TC, Namkoong SE, Park JS. Persistence of human papillomavirus as a predictor for treatment failure after loop electrosurgical excision procedure. International Journal of Gynecological Cancer 2007;17(6):1271-7.

[BAIS2009] Bais AG, Eijkemans MJ, Rebolj M, Snijders PJ, Verheijen RH, van BM et al. Post-treatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/recurrent disease [http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23824]. International Journal of Cancer 2009;124(4):889-95.

[BALOGLU2010] Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. Archives of Gynecology & Obstetrics 2010;282(1):69-73.

[BANDYOPADHYAY2008] Bandyopadhyay S, Austin RM, Dabbs D, Zhao C. Adjunctive human papillomavirus DNA testing is a useful option in some clinical settings for disease risk assessment and triage of females with ASC-H Papanicolaou test results. Arch Pathol Lab Med 2008;132(12):1874-81.

[BARAM2003] Bar-Am A, Gamzu R, Levin I, Fainaru O, Niv J, Almog B. Follow-up by combined cytology and human papillomavirus testing for patients post-cone biopsy: results of a long-term follow-up. Gynecologic Oncology 2003;91(1):149-53.

[BASER2014A] Baser E, Ozgu E, Erkilinc S, Yalcin H, Cetinkaya N, Sirvan L et al. Clinical outcomes of cases with cervical dysplasia absent in cold knife conization specimens. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp 2014;14(11):6693-6.

[BEKKERS2002] Bekkers RL, Melchers WJ, Bakkers JM, Hanselaar AG, Quint WG, Boonstra H et al. The role of genotype-specific human papillomavirus detection in diagnosing residual cervical intraepithelial neoplasia. International Journal of Cancer 2002;102(2):148-51.

[BERGERON2015A] Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. Cancer Cytopathol 2015;123(6):373-81.

[BERGERON2015A] Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. Cancer Cytopathol 2015;123(6):373-81.

[BERRETTA2013] Berretta R, Gizzo S, Dall'Asta A, Mazzone E, Monica M, Franchi L et al. Risk of preterm delivery associated with prior treatment of cervical precancerous lesion according to the depth of the cone [http://dx.doi.org/10.1155/2013/686027]. Disease Markers 2013;35(6):721-6.

[BEVIS2011] Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. [Review] [http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.01.003]. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2011;205(1):19-27.

[BITTENCOURT2012] Bittencourt DD, Zanine RM, Sebastiao AM, Taha NS, Speck NG, Ribalta JC. Number of fragments, margin status and thermal artifacts of conized specimens from LLETZ surgery to treat cervical intraepithelial neoplasia. Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina 2012;130(2):92-6.

[BOARDMAN2005A] Boardman LA, Goldman DL, Cooper AS, Heber WW, Weitzen S. CIN in pregnancy: antepartum and postpartum cytology and histology. J Reprod Med 2005;50(1):13-8.

[BONVICINO2007] Bonvicino A, Huitron S, Fadare O. Papanicolaou test interpretations of "atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion" : an investigation of requisite duration and number of colposcopic procedures to a definitive diagnosis of high-grade dysplasia in routine practice. Cancer 2007;111(6):477-81.

[BOONLIKIT2008] Boonlikit S, Junghuttakarnsatit P, Asavapiriyanont S. Treatment failure following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia at Rajavithi Hospital. Journal of the Medical Association of Thailand 2008;91(1):31-6.

[BOONLIKIT2012] Boonlikit S, Thitisagulwong S. C-LETZ versus large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial [http://dx.doi.org/10.1007/s00404-012-2420-5]. Archives of Gynecology & Obstetrics 2012;286(5):1173-9.

[BOOTH2014] Booth BB, Petersen LK. Can adenocarcinoma in situ of the uterine cervix be treated safely by conisation in combination with endocervical curettage? Eur J Gynaecol Oncol 2014;35(6):683-7.

[BRETELLE2003] Bretelle F, Agostini A, Rojat-Habib MC, Cravello L, Roger V, Blanc B. The role of frozen section examination of conisations in the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2003;110(4):364-70.

[BRODERICK2002] Broderick D, Matityahu D, Dudhbhai M, Alter S. Histologic and colposcopic correlates of ASCUS pap smears in pregnancy. J Low Genit Tract Dis 2002;6(2):116-9.

[BRUINSMA2007] Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. BJOG 2007;114(1):70-80.

[BRUNMICALEFF2014] Brun-Micaleff E, Coffy A, Rey V, Didelot MN, Combecal J, Doutre S et al. Cervical cancer screening by cytology and human papillomavirus testing during pregnancy in French women with poor adhesion to regular cervical screening. J Med Virol 2014;86(3):536-45.

[BRYSON2004] Bryson P, Stulberg R, Shepherd L, McLelland K, Jeffrey J. Is electrosurgical loop excision with negative margins sufficient treatment for cervical ACIS? Gynecol Oncol 2004;93(2):465-8.

[BUDAL2014] Budal EB, Haugland HK, Skar R, Maehle BO, Bjorge T, Vintermyr OK. HPV DNA testing improves CIN2+ risk stratification and detection of CIN2+ in delayed triage of ASCUS and LSIL. A population-based follow-up study from Western Norway [http://dx.doi.org/10.1002/cam4.171]. Cancer Medicine 2014;3(1):182-9.

[BULLPHELPS2007] Bull-Phelps SL, Garner EI, Walsh CS, Gehrig PA, Miller DS, Schorge JO. Fertility-sparing surgery in 101 women with adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecol Oncol 2007;107(2):316-9.

[CAMARGO2015] Camargo MJ, Russomano FB, Tristao MA, Huf G, Prendiville W. Large loop versus straight-wire excision of the transformation zone for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial of electrosurgical techniques [http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13200]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2015;122(4):552-7.

[CANTOR2008] Cantor SB, Cardenas-Turanzas M, Cox DD, Atkinson EN, Nogueras-Gonzalez GM, Beck JR et al. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. Obstet Gynecol 2008;111(1):7-14.

[CARCOPINO2013] Carcopino X, Mancini J, Charpin C, Grisot C, Maycock JA, Houvenaeghel G et al. Direct colposcopic vision used with the LLETZ procedure for optimal treatment of CIN: results of joint cohort studies [http://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-2882-0]. Archives of Gynecology & Obstetrics 2013;288(5):1087-94.

[CARCOPINO2013A] Carcopino X, Maycock JA, Mancini J, Jeffers M, Farrar K, Martin M et al. Image assessment of cervical dimensions after LLETZ: a prospective observational study. BJOG 2013;120(4):472-8.

[CARDOSO2014] Cardoso FA, Campaner AB, Silva MA. Prognostic value of p16(INK4a) as a marker of clinical evolution in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) treated by cervical conization [http://dx.doi.org/10.1111/apm.12130]. APMIS 2014;122(3):192-9.

[CASTANON2012] Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, Walker P et al. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study [http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e5174]. BMJ 2012;345:e5174.

[CASTANON2014] Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. BMJ 2014;349:g6223.

[CASTANON2015] Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N et al. Is the increased risk of preterm birth following excision for cervical intraepithelial neoplasia restricted to the first birth post treatment? BJOG 2015;122(9):1191-9.

[CASTLE2015] Castle PE, Cuzick J, Stoler MH, Wright TC, Jr., Reid JL, Dockter J et al. Detection of human papillomavirus 16, 18, and 45 in women with ASC-US cytology and the risk of cervical precancer: results from the CLEAR HPV study. Am J Clin Pathol 2015;143(2):160-7.

[CASTLE2010C] Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. Obstetrics & Gynecology 2010;115(2 Pt 1):243-8.

[CASTLE2011] Castle PE, Gage JC, Wheeler CM, Schiffman M. The clinical meaning of a cervical intraepithelial neoplasia grade 1 biopsy. Obstetrics & Gynecology 2011;118(6):1222-9.

[CASTLE2009B] Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. Obstetrics & Gynecology 2009;113(1):18-25.

[CASTLE2005A] 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(14):1066-71.

[CASTLE2007] 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(5):805-15.

[CECCHINI2002] Cecchini S, Visioli CB, Zappa M, Ciatto S. Recurrence after treatment by loop electrosurgical excision procedure (LEEP) of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Tumori 2002;88(6):478-80.

[CHAN2009] Chan BK, Melnikow J, Slee CA, Arellanes R, Sawaya GF. Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. [Review] [55 refs] [http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.11.031]. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2009;200(4):422-9.

[CHAN2002] Chan PK, Chang AR, Tam WH, Cheung JL, Cheng AF. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls. J Med Virol 2002;67(4):583-8.

[CHAO2004] Chao A, Lin CT, Hsueh S, Chou HH, Chang TC, Chen MY et al. Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2004;190(4):1046-51.

[CHEN2009] Chen Y, Lu H, Wan X, Lv W, Xie X. Factors associated with positive margins in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and postconization management. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2009;107(2):107-10.

[CHOI2013] Choi MC, Jung SG, Park H, Lee SY, Lee C, Hwang YY et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes [http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22187]. Lasers in Surgery & Medicine 2013;45(9):564-72.

[CHUMWORATHAYI2008] Chumworathayi B, Srisupundit S, Lumbiganon P, Limpaphayom KK. One-year follow-up of single-visit approach to cervical cancer prevention based on visual inspection with acetic acid wash and immediate cryotherapy in rural Thailand. Int J Gynecol Cancer 2008;18(4):736-42.

[COHEN2012] Cohen D, Austin RM, Gilbert C, Freij R, Zhao C. Follow-up outcomes in a large cohort of patients with human papillomavirus-negative ASC-H cervical screening test results. Am J Clin Pathol 2012;138(4):517-23.

[CORREA2012] Correa FM, Russomano FB, Oliveira CA. Colposcopic triage methods for detecting cervical intraepithelial neoplasia grade 3 after cytopathological diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion: a systematic review on diagnostic tests. Sao Paulo Med J 2012;130(1):44-52.

[CORTECCHIA2013] Cortecchia S, Galanti G, Sgadari C, Costa S, De LM, Caprara L et al. Follow-up study of patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 overexpressing p16Ink4a [http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182a80b14]. International Journal of Gynecological Cancer 2013;23(9):1663-9.

[COSTA2002] Costa S, De NM, Infante FE, Bonavita B, Marinelli M, Rubino A et al. Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conization. Gynecologic Oncology 2002;85(1):119-24.

[COSTA2007] Costa S, Negri G, Sideri M, Santini D, Martinelli G, Venturoli S et al. Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. Gynecol Oncol 2007;106(1):170-6.

[COSTA2012] Costa S, Venturoli S, Negri G, Sideri M, Preti M, Pesaresi M et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. Gynecol Oncol 2012;124(3):490-5.

[COSTALES2013] Costales AB, Milbourne AM, Rhodes HE, Munsell MF, Wallbillich JJ, Brown J et al. Risk of residual disease and invasive carcinoma in women treated for adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecologic Oncology 2013;129(3):513-6.

[COX2003A] Cox JT, Schiffman M, Solomon D. 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(6):1406-12.

[CRANE2003] Crane JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. Obstet Gynecol 2003;102(5 Pt 1):1058-62.

[CRANE2006] Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstetrics & Gynecology 2006;107(1):37-44.

[CREMER2010] Cremer M, Bullard K, Maza M, Peralta E, Moore E, Garcia L et al. Cytology versus visual inspection with acetic acid among women treated previously with cryotherapy in a low-resource setting [http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.06.022]. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2010;111(3):249-52.

[CRISTIANI2007] Cristiani P, De NM, Costa S, Prandi S, Davi D, Turci M et al. Follow-up of screening patients conservatively treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2007;133(2):227-31.

[CROTHERS2015] Crothers JW, Mount SL, Harmon M, Wegner E. The utility of human papillomavirus

testing in young women with atypical glandular cells on pap test. J Low Genit Tract Dis 2015;19(1):22-6.

[CUBIE2014] Cubie HA, Canham M, Moore C, Pedraza J, Graham C, Cuschieri K. Evaluation of commercial HPV assays in the context of post-treatment follow-up: Scottish Test of Cure Study (STOCS-H) [http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2013-202014]. Journal of Clinical Pathology 2014;67(6):458-63.

[CUBOABERT2012] Cubo-Abert M, Centeno-Mediavilla C, Franco-Zabala P, Merced-Vazquez C, Castellvi J, Garcia A et al. Risk factors for progression or persistence of squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. Journal of Lower Genital Tract Disease 2012;16(1):34-8.

[DACOSTA2015] da Costa LB, Triglia RM, Franca Junior MC, Andrade LA. p16(INK) (4a) expression as a potential marker of low-grade cervical intraepithelial neoplasia progression [http://dx.doi.org/10.1111/apm.12338]. APMIS 2015;123(3):185-9.

[DALLAPALMA2005] Dalla Palma P, Pojer A, Girlando S. HPV triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance: a 3-year experience in an Italian organized programme. Cytopathology 2005;16(1):22-6.

[DALRYMPLE2008] Dalrymple C, Valmadre S, Cook A, Atkinson K, Carter J, Houghton CR et al. Cold knife versus laser cone biopsy for adenocarcinoma in situ of the cervix--a comparison of management and outcome. Int J Gynecol Cancer 2008;18(1):116-20.

[DAVEY2010] Davey DD, Greenspan DL, Kurtycz DF, Husain M, Austin RM. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion: review of ancillary testing modalities and implications for follow-up. Journal of Lower Genital Tract Disease 2010;14(3):206-14.

[DAVIES2015] Davies KR, Cantor SB, Cox DD, Follen M. An alternative approach for estimating the accuracy of colposcopy in detecting cervical precancer. PLoS One 2015;10(5):e0126573.

[DAY2008] Day T, Weitzen S, Cooper AS, Boardman LA. Should unsatisfactory colposcopy necessitate treatment of cervical intraepithelial neoplasia 1? Journal of Lower Genital Tract Disease 2008;12(1):11-5.

[DEOLIVEIRA2006] de Oliveira ER, Derchain SF, Sarian LO, Rabelo-Santos SH, Gontijo RC, Yoshida A et al. Prediction of high-grade cervical disease with human papillomavirus detection in women with glandular and squamous cytologic abnormalities. Int J Gynecol Cancer 2006;16(3):1055-62.

[DEDECKER2008] Dedecker F, Graesslin O, Bonneau S, Quereux C. Persistance et recidive des adenocarcinomes in situ apres traitement: a propos d'une serie retrospective multicentrique de 121 cas. [Persistence and recurrence of in situ cervical adenocarcinoma after primary treatment. About 121 cases]. Gynecol Obstet Fertil 2008;36(6):616-22.

[DELMISTRO2010] Del Mistro A, Frayle-Salamanca H, Trevisan R, Matteucci M, Pinarello A, Zambenedetti P et al. Triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US): results of an Italian multicentric study. Gynecologic Oncology 2010;117(1):77-81.

[DELMISTRO2010] Del Mistro A, Frayle-Salamanca H, Trevisan R, Matteucci M, Pinarello A, Zambenedetti P et al. Triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US): results of an Italian multicentric study. Gynecologic Oncology 2010;117(1):77-81.

[DELPINO2009] del Pino M, Garcia S, Fuste V, Alonso I, Fuste P, Torne A et al. Value of p16(INK4a) as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1 [http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.05.046]. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2009;201(5):488-7.

[DENTON2010] Denton KJ, Bergeron C, Klement P, Trunk MJ, Keller T, Ridder R et al. The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. American Journal of Clinical Pathology 2010;134(1):12-21.

[DERCHAIN2004] Derchain SF, Rabelo-Santos SH, Sarian LO, Zeferino LC, de Oliveira Zambeli ER, do Amaral Westin MC et al. Human papillomavirus DNA detection and histological findings in women referred for atypical glandular cells or adenocarcinoma in situ in their Pap smears. Gynecol Oncol 2004;95(3):618-23.

[DESIMONE2011] DeSimone CP, Day ME, Dietrich CS, III, Tovar MM, Modesitt SC. Risk for residual adenocarcinoma in situ or cervical adenocarcinoma in women undergoing loop electrosurgical excision procedure/conization for adenocarcinoma in situ. Journal of Reproductive Medicine 2011;56(9-10):376-80.

[DEY2002] Dey P, Gibbs A, Arnold DF, Saleh N, Hirsch PJ, Woodman CB. Loop diathermy excision compared with cervical laser vaporisation for the treatment of intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2002;109(4):381-5.

[DILLNER2011] Dillner L, Kemetli L, Elfgren K, Bogdanovic G, Andersson P, Carlsten-Thor A et al. Randomized healthservices study of human papillomavirus-based management of low-grade cytological abnormalities. International Journal of Cancer 2011;129(1):151-9.

[DING2011] Ding Z, Jiang C, Shore T, Pather S, Dalrymple C, Atkinson K et al. Outcome of cervical intraepithelial neoplasia 2 diagnosed by punch biopsy in 131 women [http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-

0756.2010.01427.x]. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research 2011;37(7):754-61.

[DISCACCIATI2014] Discacciati MG, da Silva ID, Villa LL, Reis L, Hayashi P, Costa MC et al. Prognostic value of DNA and mRNA e6/e7 of human papillomavirus in the evolution of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. Biomark Insights 2014;9:15-22.

[DISCACCIATI2011] Discacciati MG, de Souza CA, d'Otavianno MG, ngelo-Andrade LA, Westin MC, Rabelo-Santos SH et al. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2011;155(2):204-8.

[DOLMAN2014] Dolman L, Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R. Meta-analysis of the efficacy of cold coagulation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. [Review] [http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12655]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2014;121(8):929-42.

[DUESING2012] Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, Jaenicke F, Gieseking F, Issa R et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) [http://dx.doi.org/10.1007/s00404-012-2493-1]. Archives of Gynecology & Obstetrics 2012;286(6):1549-54.

[DUNN2008] Dunn TS, Charnsangavej C, Wolf D. Are there predictors for failed expectant management of cervical intraepithelial neoplasia 1? Journal of Reproductive Medicine 2008;53(3):213-6.

[EINSTEIN2011] Einstein MH, Garcia FA, Mitchell AL, Day SP. Age-stratified performance of the Cervista HPV 16/18 genotyping test in women with ASC-US cytology. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2011;20(6):1185-9.

[EINSTEIN2010] Einstein MH, Martens MG, Garcia FA, Ferris DG, Mitchell AL, Day SP et al. Clinical validation of the Cervista HPV HR and 16/18 genotyping tests for use in women with ASC-US cytology. Gynecologic Oncology 2010;118(2):116-22.

[ELIT2011] Elit L, Levine MN, Julian JA, Sellors JW, Lytwyn A, Chong S et al. Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia : a randomized trial in Canada and Brazil [http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25635]. Cancer 2011;117(7):1438-45.

[EVANS2006] Evans MF, Adamson CS, Papillo JL, St John TL, Leiman G, Cooper K. Distribution of human papillomavirus types in ThinPrep Papanicolaou tests classified according to the Bethesda 2001 terminology and correlations with patient age and biopsy outcomes. Cancer 2006;106(5):1054-64.

[FADARE2008] Fadare O, Cardoza-Favarato G. Significance of disease extent in high-grade cervical intraepithelial neoplasia excised with negative margins by loop electrosurgical excision procedure. Ann Diagn Pathol 2008;12(1):17-20.

[FADER2010] Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. Am J Obstet Gynecol 2010;203(2):113-6.

[FALLANI2003] Fallani MG, Penna C, Fambrini M, Marchionni M. Laser CO2 vaporization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a long-term follow-up series. Gynecologic Oncology 2003;91(1):130-3.

[FALLANI2008] Fallani MG, Penna C, Marchionni M, Bussani C, Pieralli A, Andersson KL et al. Prognostic significance of high-risk HPV persistence after laser CO2 conization for high-grade CIN: a prospective clinical study. European Journal of Gynaecological Oncology 2008;29(4):378-82.

[FAMBRINI2008] Fambrini M, Penna C, Pieralli A, Bussani C, Fallani MG, Andersson KL et al. PCR detection rates of high risk human papillomavirus DNA in paired self-collected urine and cervical scrapes after laser CO2 conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.12.032]. Gynecologic Oncology 2008;109(1):59-64.

[FREGA2008] Frega A, Scardamaglia P, Piazze J, Cerekja A, Pacchiarotti A, Verrico M et al. Oral contraceptives and clinical recurrence of human papillomavirus lesions and cervical intraepithelial neoplasia following treatment. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2008;100(2):175-8.

[FREGA2013] Frega A, Sesti F, De SL, Pacchiarotti A, Votano S, Biamonti A et al. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.03.013]. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2013;122(2):145-9.

[FREGA2014] Frega A, Sesti F, Lombardi D, Votano S, Sopracordevole F, Catalano A et al. Assessment of HPV-mRNA test to predict recurrent disease in patients previously treated for CIN 2/3 [http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.01.017]. Journal of Clinical Virology 2014;60(1):39-43.

[FUCHS2007A] Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps MG, Boardman LA. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology 2007;20(5):269-74.

[FUSTE2009] Fuste P, Bellosillo B, Santamaria X, Mancebo G, Marinoso L, Alameda F et al. HPV determination in the control after LEEP due to CIN II-III: prospective study and predictive model [http://dx.doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181891459] . International Journal of Gynecological Pathology 2009;28(2):120-6.

[GAGE2014] Gage JC, Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE et al. The low risk of

precancer after a screening result of human papillomavirus-negative/atypical squamous cells of undetermined significance papanicolaou and implications for clinical management. Cancer Cytopathol 2014;122(11):842-50.

[GALLIANO2011] Galliano GE, Moatamed NA, Lee S, Salami N, Apple SK. Reflex high risk HPV testing in atypical squamous cells, cannot exclude high grade intraepithelial lesion: a large institution's experience with the significance of this often ordered test. Acta Cytol 2011;55(2):167-72.

[GALLWAS2010] Gallwas J, Ditsch N, Hillemanns P, Friese K, Thaler C, Dannecker C. The significance of HPV in the follow-up period after treatment for CIN. European Journal of Gynaecological Oncology 2010;31(1):27-30.

[GHAEMMAGHAMI2011] Ghaem-Maghami S, De-Silva D, Tipples M, Lam S, Perryman K, Soutter W. Determinants of success in treating cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02770.x]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2011;118(6):679-84.

[GHAEMMAGHAMI2007] Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007;8(11):985-93.

[GILANI2014] Gilani SM, Tashjian R, Fathallah L. Cervical cytology with a diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): a follow-up study with corresponding histology and significance of predicting dysplasia by human papillomavirus (HPV) DNA testing. Arch Gynecol Obstet 2014;289(3):645-8.

[GIORGIROSSI2013A] Giorgi Rossi P, Benevolo M, Vocaturo A, Caraceni D, Ciccocioppo L, Frega A et al. Prognostic value of HPV E6/E7 mRNA assay in women with negative colposcopy or CIN1 histology result: a follow-up study [http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0057600]. PLoS ONE [Electronic Resource] 2013;8(2):e57600.

[GOK2007] Gok M, Coupe VM, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Hogewoning CJ et al. HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. Gynecologic Oncology 2007;104(2):273-5.

[GOLD2013] Gold MA, Thomas MA, Huh WK, Sarto GE, Day SP. High-risk human papillomavirus detection in women with low-grade squamous intraepithelial lesions or higher-grade cytology using the Cervista HPV HR test. J Low Genit Tract Dis 2013;17(1):51-7.

[GONZALEZBOSQUET2010] Gonzalez-Bosquet E, Selva L, Sabria J, Pallares L, Almeida L, Munoz-Almagro C et al. Predictive factors for the detection of CIN II-III in the follow-up of women with CIN I. European Journal of Gynaecological Oncology 2010;31(4):369-71.

[GOSVIG2015] Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Madsen EM et al. Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization [http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12601]. Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica 2015;94(4):405-11.

[GRAESSLIN2006] Graesslin O, Dedecker F, Collinet P, Jouve E, Urbaniack D, Leroy JL et al. Prise en charge de l'adenocarcinome in situ du col uterin. [Management of in situ cervical adenocarcinoma]. Gynecol Obstet Fertil 2006;34(12):1178-84.

[GRAVITT2008] Gravitt PE, Schiffman M, Solomon D, Wheeler CM, Castle PE. A comparison of linear array and hybrid capture 2 for detection of carcinogenic human papillomavirus and cervical precancer in ASCUS-LSIL triage study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17(5):1248-54.

[GRISOT2012] 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 [http://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-2162-9]. Archives of Gynecology & Obstetrics 2012;285(5):1383-90.

[GRUBISIC2010] Grubisic G, Vukosavic-Cimic B, Kraljevic Z, Pirkic A, Grbavac I, Bolanca I. Cytologic follow-up in patients with CIN treated by LLETZ, Cold knife Conization and Semm's cold coagulation. Collegium Antropologicum 2010;34(1):13-7.

[GUDUCU2013] Guducu N, Sidar G, Bassullu N, Turkmen I, Dunder I. Endocervical glandular involvement, multicentricity, and extent of the disease are features of high-grade cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2013.04.002]. Annals of Diagnostic Pathology 2013;17(4):345-6.

[GUEDES2010] Guedes AC, Zeferino LC, Syrjanen KJ, Brenna SM. Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis. Anticancer Research 2010;30(6):2319-23.

[GUO2013] Guo HJ, Guo RX, Liu YL. Effects of loop electrosurgical excision procedure or cold knife conization on pregnancy outcomes. Eur J Gynaecol Oncol 2013;34(1):79-82.

[GUO2011B] Guo HY, Guo YL, You K, Geng L. Twelve-month follow-up detection of high-risk human papillomavirus (HPV) DNA for 93 cases with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 (CIN 2-3) after a loop electrosurgical excisional procedure (LEEP). Eur J Gynaecol Oncol 2011;32(2):164-7.

[GUO2014] Guo Y, You K, Geng L, Qiao J. The clinical performance of APTIMA human papillomavirus and Hybrid Capture 2 assays in the triage of lesser abnormal cervical cytologies. J Gynecol Oncol 2014;25(4):287-92.

[GURUMURTHY2014] Gurumurthy M, Cotton SC, Sharp L, Smart L, Little J, Waugh N et al. Postcolposcopy management of women with histologically proven CIN 1: results from TOMBOLA [http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e3182a1772c]. Journal of Lower Genital Tract Disease 2014;18(3):203-9.

[GUSTINUCCI2012] Gustinucci D, Passamonti B, Cesarini E, Butera D, Palmieri EA, Bulletti S et al. Role of p16(INK4a) cytology testing as an adjunct to enhance the diagnostic specificity and accuracy in human papillomavirus-positive women within an organized cervical cancer screening program. Acta Cytologica 2012;56(5):506-14.

[HEINEMAN2015] Heineman M, Mancini J, Villeret J, Agostini A, Houvenaeghel G, Boubli L et al. Treatment failure following excision therapy of CIN: the impact of direct colposcopic vision during procedure. Arch Gynecol Obstet 2015.

[HEINONEN2013] Heinonen A, Gissler M, Riska A, Paavonen J, Tapper AM, Jakobsson M. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm delivery. Obstetrics & Gynecology 2013;121(5):1063-8.

[HERFS2015] Herfs M, Somja J, Howitt BE, Suarez-Carmona M, Kustermans G, Hubert P et al. Unique recurrence patterns of cervical intraepithelial neoplasia after excision of the squamocolumnar junction [http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28978]. International Journal of Cancer 2015;136(5):1043-52.

[HERNADI2005] Hernadi Z, Szoke K, Sapy T, Krasznai ZT, Soos G, Veress G et al. Role of human papillomavirus (HPV) testing in the follow-up of patients after treatment for cervical precancerous lesions. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2005;118(2):229-34.

[HERNANDEZGIRON2005] Hernandez-Giron C, Smith JS, Lorincz A, Lazcano E, Hernandez-Avila M, Salmeron J. High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. Sex Transm Dis 2005;32(10):613-8.

[HEYMANS2011] Heymans J, Benoy IH, Poppe W, Depuydt CE. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation [http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25745]. International Journal of Cancer 2011;129(4):903-9.

[HILLEMANNS2015] Hillemanns P, Garcia F, Petry KU, Dvorak V, Sadovsky O, Iversen OE et al. A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia 1/2. Am J Obstet Gynecol 2015;212(4):465-7.

[HILLEMANNS2014] Hillemanns P, Petry KU, Soergel P, Collinet P, Ardaens K, Gallwas J et al. Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22255]. Lasers in Surgery & Medicine 2014;46(6):456-61.

[HO2011] Ho GY, Einstein MH, Romney SL, Kadish AS, Abadi M, Mikhail M et al. Risk factors for persistent cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2: managed by watchful waiting. J Low Genit Tract Dis 2011;15(4):268-75.

[HOGEWONING2003] Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. International Journal of Cancer 2003;107(5):811-6.

[HOOKIM2014] HooKim K, Lieberman RW, Smola BM, Knoepp SM. "Equivocal" high-risk HPV DNA tests performed on ThinPrep specimens after ASC-US diagnoses are associated with an increased incidence of CIN3: a cytologic/histologic review of 315 cases. J Low Genit Tract Dis 2014;18(4):291-7.

[HOUFFLIN2003] Houfflin Debarge V, Collinet P, Vinatier D, Ego A, Dewilde A, Boman F et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. Gynecol Oncol 2003;90(3):587-92.

[HOULARD2002] Houlard S, Perrotin F, Fourquet F, Marret H, Lansac J, Body G. Risk factors for cervical stenosis after laser cone biopsy. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2002;104(2):144-7.

[HWANG2004] Hwang DM, Lickrish GM, Chapman W, Colgan TJ. Long-term surveillance is required for all women treated for cervical adenocarcinoma in situ. J Low Genit Tract Dis 2004;8(2):125-31.

[IBANEZ2012] Ibanez R, Moreno-Crespi J, Sarda M, Autonell J, Fibla M, Gutierrez C et al. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ (CIN2+) using HPV DNA testing after a diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) in Catalonia, Spain. BMC Infectious Diseases 2012;1225, 2012.

[INABA2014] Inaba K, Nagasaka K, Kawana K, Arimoto T, Matsumoto Y, Tsuruga T et al. High-risk human papillomavirus correlates with recurrence after laser ablation for treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasia 3: a long-term follow-up retrospective study [http://dx.doi.org/10.1111/jog.12196]. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research 2014;40(2):554-60.

[INAMINE2012] Inamine M, Nagai Y, Mitsuhashi A, Nagase S, Yaegashi N, Yoshikawa H et al. Cigarette smoke stimulates VEGF-C expression in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 and 2 lesions [http://dx.doi.org/10.1007/s10147-011-0322-3]. International Journal of Clinical Oncology 2012;17(5):498-504.

[IRVIN2002] Irvin WP, Jr., Andersen WA, Taylor PT, Jr., Stoler MH, Rice LW. "See-and-treat" loop electrosurgical excision. Has the time come for a reassessment? J Reprod Med 2002;47(7):569-74.

[ISTOMIN2010] Istomin YP, Lapzevich TP, Chalau VN, Shliakhtsin SV, Trukhachova TV. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon. Photodiagnosis Photodyn Ther 2010;7(3):144-51.

[JAKOBSSON2009] Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. Obstet Gynecol 2009;114(3):504-10.

[JAKOBSSON2007] Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia.[Erratum appears in Obstet Gynecol. 2008 Oct;112(4):945]. Obstetrics & Gynecology 2007;109(2:Pt 1):t-13.

[JAKOBSSON2008] Jakobsson M, Gissler M, Tiitinen A, Paavonen J, Tapper AM. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent IVF deliveries [http://dx.doi.org/10.1093/humrep/den271]. Human Reproduction 2008;23(10):2252-5.

[JAKOBSSON2012] Jakobsson M, Tarkkanen J, Auvinen E, Hakkinen R, Laurila P, Tapper AM. Colposcopy referral rate can be reduced by high-risk human papillomavirus triage in the management of recurrent atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion cytology in Finland. International Journal of STD & AIDS 2012;23(7):485-9.

[JANTHANAPHAN2009] Janthanaphan M, Wootipoom V, Tangsinmunkong K, Liabsuetrakul T. Comparison of success rate and complications of contour-loop excision of the transformation zone (C-LETZ) with cold knife conization (CKC) in high grade lesion (HGL) from colposcopic impression. Journal of the Medical Association of Thailand 2009;92(12):1573-9.

[JEONG2009] Jeong NH, Lee NW, Kim HJ, Kim T, Lee KW. High-risk human papillomavirus testing for monitoring patients treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00989.x]. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research 2009;35(4):706-11.

[JIN2014] Jin G, LanLan Z, Li C, Dan Z. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. [Review] [http://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-2955-0]. Archives of Gynecology & Obstetrics 2014;289(1):85-99.

[JOHNSON2003] Johnson N, Khalili M, Hirschowitz L, Ralli F, Porter R. Predicting residual disease after excision of cervical dysplasia. BJOG 2003;110(10):952-5.

[KALLIALA2012] Kalliala I, Anttila A, Dyba T, Hakulinen T, Halttunen M, Nieminen P. Pregnancy incidence and outcome among patients with cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study. BJOG 2012;119(2):227-35.

[KALLIALA2010] Kalliala I, Dyba T, Nieminen P, Hakulinen T, Anttila A. Mortality in a long-term follow-up after treatment of CIN [http://dx.doi.org/10.1002/ijc.24713]. International Journal of Cancer 2010;126(1):224-31.

[KALLIALA2007] Kalliala I, Nieminen P, Dyba T, Pukkala E, Anttila A. Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology. Gynecologic Oncology 2007;105(1):228-33.

[KANESHIRO2005] Kaneshiro BE, Acoba JD, Holzman J, Wachi K, Carney ME. Effect of delivery route on natural history of cervical dysplasia. Am J Obstet Gynecol 2005;192(5):1452-4.

[KANG2010] Kang WD, Oh MJ, Kim SM, Nam JH, Park CS, Choi HS. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure [http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.01.063]. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2010;203(1):72-6.

[KAPLAN2004] Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. Cancer 2004;102(4):228-32.

[KECECIOGLU2013] Kececioglu M, Seckin B, Baser E, Togrul C, Kececioglu TS, Cicek MN et al. Cost and effectiveness comparison of immediate colposcopy versus human papillomavirus DNA testing in management of atypical squamous cells of undetermined significance in Turkish women. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp 2013;14(1):511-4.

[KEEFE2002] Keefe KA, Tadir Y, Tromberg B, Berns M, Osann K, Hashad R et al. Photodynamic therapy of high-grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid. Lasers in Surgery & Medicine 2002;31(4):289-93.

[KELLY2012] Kelly RS, Walker P, Kitchener H, Moss SM. Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in colposcopy-negative/human papillomavirus-positive women with low-grade cytological abnormalities [http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02970.x]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2012;119(1):20-5.

[KENNEDY2002] Kennedy AW, Biscotti CV. Further study of the management of cervical adenocarcinoma in situ. Gynecol Oncol 2002;86(3):361-4.

[KHALID2012] Khalid S, Dimitriou E, Conroy R, Paraskevaidis E, Kyrgiou M, Harrity C et al. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity [http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03252.x]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2012;119(6):685-91.

[KIETPEERAKOOL2012] Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Kasunan A, Sribanditmongkol N, Siriaungkul S. Predictive value of negative cone margin status for risk of residual disease among women with cervical adenocarcinoma in situ. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2012;119(3):266-9.

[KIETPEERAKOOL2006A] Kietpeerakool C, Srisomboon J, Khobjai A, Chandacham A, Tucksinsook U. Complications of loop electrosurgical excision procedure for cervical neoplasia: a prospective study. J Med Assoc Thai 2006;89(5):583-7.

[KILLEEN2014] Killeen JL, Dye T, Grace C, Hiraoka M. Improved abnormal Pap smear triage using cervical cancer biomarkers. J Low Genit Tract Dis 2014;18(1):1-7.

[KIM2009A] Kim JH, Park JY, Kim DY, Kim YM, Kim YT, Nam JH. The role of loop electrosurgical excisional procedure in the management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2009;145(1):100-3.

[KIM2012] Kim JW, Song SH, Jin CH, Lee JK, Lee NW, Lee KW. Factors affecting the clearance of high-risk human papillomavirus infection and the progression of cervical intraepithelial neoplasia. Journal of International Medical Research 2012;40(2):486-96.

[KIM2011] Kim ML, Hahn HS, Lim KT, Lee KH, Kim HS, Hong SR et al. The safety of conization in the management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. J Gynecol Oncol 2011;22(1):25-31.

[KIM2010A] Kim YT, Lee JM, Hur SY, Cho CH, Kim YT, Kim SC et al. Clearance of human papillomavirus infection after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1002/ijc.24794]. International Journal of Cancer 2010;126(8):1903-9.

[KISSER2015] Kisser A, Zechmeister-Koss I. A systematic review of p16/Ki-67 immuno-testing for triage of low grade cervical cytology. BJOG 2015;122(1):64-70.

[KITCHENER2008] Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, Hadwin R, Patnick J, Anthony GB et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01748.x]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2008;115(8):1001-7.

[KJELLBERG2007] Kjellberg L, Tavelin B. 'See and treat' regime by LEEP conisation is a safe and time saving procedure among women with cytological high-grade squamous intraepithelial lesion. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(9):1140-4.

[KLARITSCH2006] Klaritsch P, Reich O, Giuliani A, Tamussino K, Haas J, Winter R. Delivery outcome after cold-knife conization of the uterine cervix. Gynecol Oncol 2006;103(2):604-7.

[KOCKEN2012] Kocken M, Berkhof J, van Kemenade FJ, Louwers JA, Zaal A, Nobbenhuis MA et al. Long-term CIN3+ risk in women with abnormal cytology; role of hrHPV testing [http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.5]. British Journal of Cancer 2012;106(5):817-25.

[KOCKEN2011] Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70078-X]. Lancet Oncology 2011;12(5):441-50.

[KOCKEN2012A] Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. [Review] [http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.015]. Gynecologic Oncology 2012;125(2):500-7.

[KOLIOPOULOS2012] Koliopoulos G, Chrelias C, Pappas A, Makridima S, Kountouris E, Alepaki M et al. The diagnostic accuracy of two methods for E6&7 mRNA detection in women with minor cytological abnormalities. Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica 2012;91(7):794-801.

[KREIMER2006] Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(5):908-14.

[KREIMER2012] Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Gonzalez P, Burk RD et al. Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus infection and precancer and cancer following excisional treatment. International Journal of Cancer 2012;131(1):211-8.

[KRUSE2004] Kruse AJ, Baak JP, Janssen EA, Kjellevold KH, Fiane B, Lovslett K et al. Ki67 predicts progression in early CIN: validation of a multivariate progression-risk model. Cellular Oncology 2004;26(1-2):13-20.

[KRUSE2004A] Kruse AJ, Gudlaugsson E, Helliesen T, Janssen EA, van DB, Sandvik S et al. Evaluation of prospective, routine application of Ki-67 immunoquantitation in early CIN for assessment of short-term progression risk. Analytical & Quantitative Cytology & Histology 2004;26(3):134-40.

[KYRGIOU2006A] 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. [Review] [55 refs]. Lancet 2006;367(9509):489-98.

[KYRGIOU2015A] Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Paraskevaidi M, Athanasiou A, Martin-Hirsch PP et al. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2015;9:CD008478.

[KYRGIOU2014] Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. [Review] [http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g6192]. BMJ 2014;349:g6192.

[KYRGIOU2006] Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville 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. [Review] [44 refs]. Cancer Treatment Reviews 2006;32(7):516-23.

[KYRGIOU2015] Kyrgiou M, Valasoulis G, Stasinou SM, Founta C, Athanasiou A, Bennett P et al. Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes. Int J Gynaecol Obstet 2015;128(2):141-7.

[LAPIERRE2012] Lapierre SG, Sauthier P, Mayrand MH, Dufresne S, Petignat P, Provencher D et al. Human papillomavirus (HPV) DNA triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance with cobas 4800 HPV and Hybrid Capture 2 tests for detection of high-grade lesions of the uterine cervix. Journal of Clinical Microbiology 2012;50(4):1240-4.

[LEGUEVAQUE2011] Leguevaque P, Motton S, Delannes M, Querleu D, Soule-Tholy M, Tap G et al. Completion surgery or not after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;155(2):188-92.

[LEVI2011] Levi AW, Harigopal M, Hui P, Schofield K, Chhieng DC. Use of high-risk human papillomavirus testing in patients with low-grade squamous intraepithelial lesions. Cancer Cytopathol 2011;119(4):228-34.

[LI2015] Li K, Yin R. Repeat cytology and human papillomavirus screening strategies in detecting preinvasive cervical lesions. Medicine (Baltimore) 2015;94(5):e435.

[LI2014] Li L, Jiang W, Zeng SY, Li L. Prospective study of hTERC gene detection by fluorescence in situ hybridization (FISH) in cervical intraepithelial neoplasia 1 natural prognosis. European Journal of Gynaecological Oncology 2014;35(3):289-91.

[LI2013] Li Z, Zhao C. Long-term follow-up results from women with cervical adenocarcinoma in situ treated by conization: an experience from a large academic women's hospital. J Low Genit Tract Dis 2013;17(4):452-8.

[LIAO2014] Liao GD, Sellors JW, Sun HK, Zhang X, Bao YP, Jeronimo J et al. p16INK4A immunohistochemical staining and predictive value for progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 1: a prospective study in China [http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28485]. International Journal of Cancer 2014;134(7):1715-24.

[LIAO2011] Liao SY, Rodgers WH, Kauderer J, Bonfiglio TA, Darcy KM, Carter R et al. Carbonic anhydrase IX (CA-IX) and high-risk human papillomavirus (H-HPV) as diagnostic biomarkers of cervical dysplasia/neoplasia in Japanese women with a cytologic diagnosis of atypical glandular cells (AGC): a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. British Journal of Cancer 2011;104(2):353-60.

[LIMA2011] Lima AF, Francisco C, Julio C, Paula T, Vitorino A, Borrego J. Obstetric outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: six years of experience [http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e31821a6823] . Journal of Lower Genital Tract Disease 2011;15(4):276-9.

[LIMAN2005] Liman AK, Giampoli EJ, Bonfiglio TA. Should women with atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, receive reflex human papillomavirus-DNA testing? Cancer 2005;105(6):457-60.

[LIN2004] Lin H, Chang HY, Huang CC, Changchien CC. Prediction of disease persistence after conization for microinvasive cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia grade 3. International Journal of Gynecological Cancer 2004;14(2):311-6.

[LIN2014] Lin H, Chen TC, Chang TC, Cheng YM, Chen CH, Chu TY et al. Methylated ZNF582 gene as a marker for triage of women with Pap smear reporting low-grade squamous intraepithelial lesions - a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. Gynecol Oncol 2014;135(1):64-8.

[LITTELL2011] Littell RD, Kinney W, Fetterman B, Cox JT, Shaber R, Poitras N et al. Risk of cervical precancer and cancer in women aged 30 years and older with an HPV-negative low-grade squamous intraepithelial lesion screening result. J Low Genit Tract Dis 2011;15(1):54-9.

[LIU2014] Liu Y, Qiu HF, Tang Y, Chen J, Lv J. Pregnancy outcome after the treatment of loop electrosurgical excision procedure or cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1159/000360538]. Gynecologic & Obstetric Investigation 2014;77(4):240-4.

[LIVASY2004] Livasy CA, Moore DT, Van LL. The clinical significance of a negative loop electrosurgical cone biopsy for high-grade dysplasia. Obstet Gynecol 2004;104(2):250-4.

[LODI2011] Lodi CT, Michelin MA, Lima MI, Teixeira NC, Adad SJ, Murta EF et al. Factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization in HIV-infected and noninfected women [http://dx.doi.org/10.1007/s00404-010-1611-1]. Archives of Gynecology & Obstetrics 2011;284(1):191-7.

[LOPEZALEGRIA2014] Lopez-Alegria F, De Lorenzi DS, Quezada OP. Follow-up of women with atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions (ASC-H). Sao Paulo Med J 2014;132(1):15-22.

[LU2006] Lu CH, Liu FS, Kuo CJ, Chang CC, Ho ES. Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III. Obstetrics & Gynecology 2006;107(4):830-5.

[LU2003] Lu DW, Pirog EC, Zhu X, Wang HL, Pinto KR. Prevalence and typing of HPV DNA in atypical squamous cells in pregnant women. Acta Cytol 2003;47(6):1008-16.

[LUBRANO2012] Lubrano A, Medina N, Benito V, Arencibia O, Falcon JM, Leon L et al. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution [http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.11.023]. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2012;161(1):71-4.

[LUCIANI2008] Luciani S, Gonzales M, Munoz S, Jeronimo J, Robles S. Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.11.013]. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2008;101(2):172-7.

[LYMAN2003] Lyman DJ, Morris B. LEEP in the family practice setting. Journal of the American Board of Family Practice 2003;16(3):204-8.

[MALAPATI2011] Malapati R, Chaparala S, Cejtin HE. Factors influencing persistence or recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure [http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e3181fee61d]. Journal of Lower Genital Tract Disease 2011;15(3):177-9.

[MALUF2004] Maluf PJ, Adad SJ, Murta EF. Outcome after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III: relation with surgical margins, extension to the crypts and mitoses. Tumori 2004;90(5):473-7.

[MANCHANDA2008] Manchanda R, Baldwin P, Crawford R, Vowler SL, Moseley R, Latimer J et al. Effect of margin status on cervical intraepithelial neoplasia recurrence following LLETZ in women over 50 years [http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01853.x]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2008;115(10):1238-42.

[MANLEY2015] Manley KM, Draycott T. Uncertainty remains about early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1136/ebmed-2014-110136]. Evidence Based Medicine 2015;20(2):72.

[MARTINHIRSCH2013] Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2010;(6):CD001318; PMID: 20556751] [http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001318.pub3]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;12:CD001318.

[MARTIROSIAN2010] Martirosian TE, Smith SC, Baras AS, Darracott MM. Depot medroxyprogesterone acetate: a risk factor for cervical stenosis after loop electrosurgical excisional procedure management of cervical intraepithelial neoplasia? [http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e3181b0f73f]. Journal of Lower Genital Tract Disease 2010;14(1):37-42.

[MARTYN2015] Martyn FM, McAuliffe FM, Beggan C, Downey P, Flannelly G, Wingfield MB. Excisional treatments of the cervix and effect on subsequent fertility: a retrospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;185:114-20.

[MATHEVET2003] Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2003;106(2):214-8.

[MATSUMURA2010] Matsumura M, Ota T, Takeshima N, Takizawa K. Shimodaira-Taniguchi conization method: its utility and reliability. International Journal of Gynecological Cancer 2010;20(6):1025-30.

[MAZOUNI2005] Mazouni C, Porcu G, Haddad O, Dales JP, Taranger-Charpin C, Piana L et al. Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2005;121(1):86-93.

[MCALLUM2011] McAllum B, Sykes PH, Sadler L, Macnab H, Simcock BJ, Mekhail AK. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? [http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.069]. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2011;205(5):478-7.

[MEIROVITZ2014] Meirovitz M, Gatt D, Dreiher J, Shaco-Levy R. Uterine cervix conization based on Pap smear results: the "see and treat" approach. Isr Med Assoc J 2014;16(5):303-6.

[MELNIKOW2009] Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study

[http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djp089]. Journal of the National Cancer Institute 2009;101(10):721-8.

[MESHER2013] Mesher D, Szarewski A, Cadman L, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L et al. Comparison of human papillomavirus testing strategies for triage of women referred with low-grade cytological abnormalities. Eur J Cancer 2013;49(9):2179-86.

[MICHELIN2009] Michelin MA, Merino LM, Franco CA, Murta EF. Pregnancy outcome after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by the loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization. Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology 2009;36(1):17-9.

[MIKOLAJCZYK2011] Mikolajczyk K, Kedzia W, Zaba R, Silny W. Evaluation of HPV DNA HR assay in females as a marker of recurrent disease following treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Ginekologia Polska 2011;82(9):670-4.

[MILLS2015] Mills AM, Paquette C, Castle PE, Stoler MH. Risk stratification by p16 immunostaining of CIN1 biopsies: a retrospective study of patients from the quadrivalent HPV vaccine trials. Am J Surg Pathol 2015;39(5):611-7.

[MILOJKOVIC2002] Milojkovic M. Residual and recurrent lesions after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2002;76(1):49-53.

[MINTS2006] Mints M, Gaberi V, Andersson S. Miniconization procedure with C-LETZ conization electrode for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a Swedish study. Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica 2006;85(2):218-23.

[MITCHELL1998] 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(4):626-31.

[MIYOSHI2012] Miyoshi Y, Miyatake T, Ueda Y, Morimoto A, Yokoyama T, Matsuzaki S et al. Prediction, based on resection margins, of long-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia 3 treated by Shimodaira-Taniguchi conization [http://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-2147-8]. Archives of Gynecology & Obstetrics 2012;285(5):1427-32.

[MONTEIRO2009A] Monteiro AC, Russomano F, Reis A, Camargo MJ, Fialho SA, Tristao MA et al. Effectiveness of see-and-treat for approaching pre-invasive lesions of uterine cervix. Revista De Saude Publica 2009;43(5):846-50.

[MONTEIRO2010] Monteiro DL, Trajano AJ, Russomano FB, Silva KS. Prognosis of intraepithelial cervical lesion during adolescence in up to two years of follow-up. Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology 2010;23(4):230-6.

[MOORE2007] Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2007;197(2):141-6.

[MORIMURA2002] Morimura Y, Fujimori K, Soeda S, Hashimoto T, Takano Y, Yamada H et al. Cervical cytology during pregnancy--comparison with non-pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology. Fukushima J Med Sci 2002;48(1):27-37.

[MOSCICKI2010] 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(6):1373-80.

[MOSS2009] Moss EL, Dhar KK, Byrom J, Jones PW, Redman CW. The diagnostic accuracy of colposcopy in previously treated cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e31817f36d4]. Journal of Lower Genital Tract Disease 2009;13(1):5-9.

[MOSSA2005] Mossa MA, Carter PG, Abdu S, Young MP, Thomas VA, Barton DP. A comparative study of two methods of large loop excision of the transformation zone. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2005;112(4):490-4.

[MOTAMEDI2015] Motamedi M, Bohmer G, Neumann HH, von WR. CIN III lesions and regression: retrospective analysis of 635 cases. BMC Infect Dis 2015;15(1):541.

[MOTAMEDI2015] Motamedi M, Bohmer G, Neumann HH, von WR. CIN III lesions and regression: retrospective analysis of 635 cases. BMC Infect Dis 2015;15(1):541.

[MUNK2007] Munk AC, Kruse AJ, van DB, Janssen EA, Skaland I, Gudlaugsson E et al. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 lesions can regress [http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.00769.x]. APMIS 2007;115(12):1409-14.

[MUNRO2015] Munro A, Leung Y, Spilsbury K, Stewart CJ, Semmens J, Codde J et al. Comparison of cold knife cone biopsy and loop electrosurgical excision procedure in the management of cervical adenocarcinoma in situ: What is the gold standard? Gynecol Oncol 2015;137(2):258-63.

[MURTA2004A] Murta EF, Conti R, Rodovalho J, Barcelos AC, Adad SJ, de SH. Outcome after treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions: relation between colposcopically directed biopsy, conization and cervical loop excision. Eur J Gynaecol Oncol 2004;25(5):587-90.

[MURTA2004] Murta EF, de Andrade FC, Adad SJ, de SH. Low-grade cervical squamous intraepithelial lesion during pregnancy: conservative antepartum management. Eur J Gynaecol Oncol 2004;25(5):600-2.

[MURTA2002] Murta EF, de Souza FH, de Souza MA, Adad SJ. High-grade cervical squamous

intraepithelial lesion during pregnancy. Tumori 2002;88(3):246-50.

[MURTA2006] Murta EF, Silva AO, Silva EA. Clinical significance of a negative loop electrosurgical excision procedure, conization and hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia. European Journal of Gynaecological Oncology 2006;27(1):50-2.

[NAGAI2004] Nagai N, Mukai K, Oshita T, Shiroyama Y, Ohama K. Human papillomavirus DNA status after loop excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III - A prospective study. International Journal of Molecular Medicine 2004;13(4):589-93.

[NENE2008] Nene BM, Hiremath PS, Kane S, Fayette JM, Shastri SS, Sankaranarayanan R. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy by midwives for cervical intraepithelial neoplasia in Maharashtra, India [http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.07.016]. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2008;103(3):232-6.

[NOEHR2009] Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and risk for spontaneous preterm delivery in twin pregnancies. Obstet Gynecol 2009;114(3):511-5.

[NOGARA2013] Nogara PR, Manfroni LA, Consolaro ME. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia grade II or worse in women with a persistent low-grade squamous intraepithelial lesion seen by Papanicolaou smears [http://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-2872-2]. Archives of Gynecology & Obstetrics 2013;288(5):1125-30.

[NOGARA2012] Nogara PR, Manfroni LA, da Silva MC, Consolaro ME. The "see and treat" strategy for identifying cytologic high-grade precancerous cervical lesions among low-income Brazilian women. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2012;118(2):103-6.

[NOGAWA2013] Nogawa T, Hiura M, Tanaka H, Saito T, Furuta R, Watanabe K et al. Prospective evaluation of the Amplicor HPV test for predicting progression of cervical intraepithelial neoplasia 2 [http://dx.doi.org/10.1111/jog.12068]. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research 2013;39(8):1347-53.

[NOHR2007] Nohr B, Tabor A, Frederiksen K, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and the subsequent risk of preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(5):596-603.

[NUMNUM2005] Numnum TM, Kirby TO, Leath CA, III, Huh WK, Alvarez RD, Straughn JM, Jr. A prospective evaluation of "see and treat" in women with HSIL Pap smear results: is this an appropriate strategy? J Low Genit Tract Dis 2005;9(1):2-6.

[NUNEZTROCONIS2009] Nunez-Troconis J, Delgado M, Gonzalez J, Velasquez J, Mindiola R, Whitby D et al. Human papillomavirus false positive cytological diagnosis in low grade squamous intraepithelial lesion. Invest Clin 2009;50(4):447-54.

[OKADOME2014] Okadome M, Saito T, Tanaka H, Nogawa T, Furuta R, Watanabe K et al. Potential impact of combined high- and low-risk human papillomavirus infection on the progression of cervical intraepithelial neoplasia 2 [http://dx.doi.org/10.1111/jog.12202]. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research 2014;40(2):561-9.

[OLIVEIRA2012] Oliveira CA, Russomano FB, Gomes Junior SC, Correa FM. Risk of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after electrosurgical excisional treatment with positive margins: a meta-analysis. Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina 2012;130(2):119-25.

[ONUMA2006] Onuma K, Saad RS, Kanbour-Shakir A, Kanbour AI, Dabbs DJ. Clinical implications of the diagnosis "atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion" in pregnant women. Cancer 2006;108(5):282-7.

[ORBO2004] Orbo A, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. Gynecologic Oncology 2004;93(2):479-83.

[OSTOR2000] Ostor AG, Duncan A, Quinn M, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. Gynecol Oncol 2000;79(2):207-10.

[OVESTAD2011] Ovestad IT, Vennestrom U, Andersen L, Gudlaugsson E, Munk AC, Malpica A et al. Comparison of different commercial methods for HPV detection in follow-up cytology after ASCUS/LSIL, prediction of CIN2-3 in follow up biopsies and spontaneous regression of CIN2-3. Gynecologic Oncology 2011;123(2):278-83.

[OWENS2007] Owens CL, Moats DR, Burroughs FH, Gustafson KS. "Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion" is a distinct cytologic category: histologic outcomes and HPV prevalence. American Journal of Clinical Pathology 2007;128(3):398-403.

[OZAKI2011] Ozaki S, Zen Y, Inoue M. Biomarker expression in cervical intraepithelial neoplasia: potential progression predictive factors for low-grade lesions [http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2010.10.021]. Human Pathology 2011;42(7):1007-12.

[PACCHIAROTTI2014] Pacchiarotti A, Ferrari F, Bellardini P, Chini F, Collina G, Dalla PP et al. Prognostic value of p16-INK4A protein in women with negative or CIN1 histology result: a follow-up study [http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28407]. International Journal of Cancer 2014;134(4):897-904.

[PALLE2000] Palle C, Bangsboll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79(4):306-10.

[PANOSKALTSIS2004] Panoskaltsis T, Ind TE, Perryman K, Dina R, Abrahams Y, Soutter WP. Needle versus loop diathermy excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2004;111(7):748-53.

[PAPOUTSIS2011] Papoutsis D, Rodolakis A, Antonakou A, Sindos M, Mesogitis S, Sotiropoulou M et al. Cervical cone measurements and residual disease in LLETZ conisation for cervical intraepithelial neoplasia. In Vivo 2011;25(4):691-5.

[PAPOUTSIS2015] Papoutsis D, Underwood M, Parry-Smith W, Panikkar J. Risk factors for treatment failure following cold coagulation cervical treatment for CIN pathology: a cohort-based study. Arch Gynecol Obstet 2015;292(6):1329-37.

[PARASKEVAIDIS2004] Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. [Review] [21 refs]. Cancer Treatment Reviews 2004;30(2):205-11.

[PARASKEVAIDIS2002B] Paraskevaidis E, Kaponis A, Malamou-Mitsi V, Davidson EJ, Hirsch PM, Koliopoulos G et al. The natural history of HPV infection of the uterine cervix. Long-term observational and histological data. Anticancer Research 2002;22(2B):1177-81.

[PARASKEVAIDIS2002] Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2002;104(1):67-9.

[PARK2008] Park JY, Lee KH, Dong SM, Kang S, Park SY, Seo SS. The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization [http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.11.009]. Gynecologic Oncology 2008;108(3):549-54.

[PARK2007] Park JY, Lee SM, Yoo CW, Kang S, Park SY, Seo SS. Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer. Gynecologic Oncology 2007;107(1):39-44.

[PARK2007A] Park K, Ellenson LH, Pirog EC. Low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix with marked cytological atypia-clinical follow-up and human papillomavirus genotyping. Int J Gynecol Pathol 2007;26(4):457-62.

[PATRELLI2008] Patrelli TS, Anfuso S, Vandi F, Valitutto S, Migliore M, Salvati MA et al. Preterm delivery and premature rupture of membranes after conization in 80 women. Preliminary data. Minerva Ginecologica 2008;60(4):295-8.

[PENNA2005] Penna C, Fambrini M, Fallani MG, Pieralli A, Scarselli G, Marchionni M. Laser CO2 conization in postmenopausal age: risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow-up. Gynecologic Oncology 2005;96(3):771-5.

[PERISIC2011] Perisic Z, Perisic M, Karapandzic VP, Vasiljevic M, Raznatovic SJ, Jurisic A. Cervical conization--treatment for cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma in situ. European Journal of Gynaecological Oncology 2011;32(5):534-7.

[PERSSON2012] Persson M, Brismar WS, Ljungblad L, Johansson B, Weiderpass E, Andersson S. High-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA and L1 DNA as markers of residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia. Oncology Reports 2012;28(1):346-52.

[PIERCE2013] Pierce JG, Jr., Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. [Review] [http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2013.08.008]. Obstetrics & Gynecology Clinics of North America 2013;40(4):731-57.

[PRATO2008] Prato B, Ghelardi A, Gadducci A, Marchetti I, Di CC, Di CG et al. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions. Int J Gynecol Cancer 2008;18(1):90-4.

[PREAUBERT2016] Preaubert L, Gondry J, Mancini J, Chevreau J, Lamblin G, Atallah A et al. Benefits of Direct Colposcopic Vision for Optimal LLETZ Procedure: A Prospective Multicenter Study. J Low Genit Tract Dis 2016;20(1):15-21.

[PRETORIUS2006] Pretorius RG, Peterson P, Azizi F, Burchette RJ. Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 or cancer after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2006;195(5):1260-5.

[RAHANGDALE2014] Rahangdale L, Lippmann QK, Garcia K, Budwit D, Smith JS, Van LL. Topical 5-fluorouracil for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2: a randomized controlled trial [http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.12.042]. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2014;210(4):314-8.

[RAO2009] Rao A, Pather S, Dalrymple C, Mackie A, Deans R, Carter J. The role of HPV testing in patients with possible high-grade cervical cytology. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research 2009;35(3):503-6.

[RAZMPOOSH2014] Razmpoosh M, Sansregret A, Oligny LL, Patey N, Dormoy-Raclet V, Ducruet T et al.

Assessment of correlation between p16INK4a staining, specific subtype of human papillomavirus, and progression of LSIL/CIN1 lesions: first comparative study [http://dx.doi.org/10.1309/AJCPBX74QXCPXIKK]. American Journal of Clinical Pathology 2014;142(1):104-10.

[REBOLJ2012] Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van RJ et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study [http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e6855]. BMJ 2012;345:e6855.

[REBOLJ2014] Rebolj M, Lynge E, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Bonde J. Comparison of three human papillomavirus DNA assays and one mRNA assay in women with abnormal cytology. Gynecol Oncol 2014;135(3):474-80.

[REICH2002] Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. Obstetrics & Gynecology 2002;99(2):193-6.

[REIDNICHOLSON2007] Reid-Nicholson M, Gatscha RM, Riedel ER, Lin O. Atypical squamous cells, cannot exclude high grade intraepithelial lesion (ASC-H): does HPV matter? Diagn Cytopathol 2007;35(1):1-5.

[REMA2008] Rema P, Suchetha S, Thara S, Fayette JM, Wesley R, Sankaranarayanan R. Effectiveness and safety of loop electrosurgical excision procedure in a low-resource setting [http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.06.020]. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2008;103(2):105-10.

[RIBALDONE2010] Ribaldone R, Boldorini R, Capuano A, Arrigoni S, Di OA, Surico N. Role of HPV testing in the follow-up of women treated for cervical dysplasia [http://dx.doi.org/10.1007/s00404-009-1316-5]. Archives of Gynecology & Obstetrics 2010;282(2):193-7.

[RIETHMULLER2008] Riethmuller D, Gabelle C, Ramanah R, Sautiere JL, Pretet JL, Schaal JP et al. [Importance of human papillomavirus (HPV) screening in the follow-up after CIN2-3 treatment]. [French] [http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2007.12.012]. Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction 2008;37(4):329-37.

[RIJKAART2010] Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Verheijen RH, Bulk S et al. Comparison of HPV and cytology triage algorithms for women with borderline or mild dyskaryosis in population-based cervical screening (VUSA-screen study). Int J Cancer 2010;126(9):2175-81.

[ROELENS2012] Roelens J, Reuschenbach M, von Knebel DM, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. p16INK4a immunocytochemistry versus human papillomavirus testing for triage of women with minor cytologic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. Cancer Cytopathol 2012;120(5):294-307.

[RONCO2007] Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. Eur J Cancer 2007;43(3):476-80.

[RUSSOMANO2008] Russomano F, Reis A, Camargo MJ, Grinsztejn B, Tristao MA. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 or 3 in HIV-infected women treated by large loop excision of the transformation zone (LLETZ). Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina 2008;126(1):17-22.

[RYU2012] Ryu A, Nam K, Kwak J, Kim J, Jeon S. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. J Gynecol Oncol 2012;23(4):217-25.

[SADAN2007] Sadan O, Yarden H, Schejter E, Bilavski E, Bachar R, Lurie S. Treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions: a "see and treat" versus a three-step approach. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007;131(1):73-5.

[SADLER2007] Sadler L, Saftlas A. Cervical surgery and preterm birth. [Review] [31 refs]. Journal of Perinatal Medicine 2007;35(1):5-9.

[SADLER2004] Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. JAMA 2004;291(17):2100-6.

[SALANI2009] Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2009;200(2):182.

[SALCEDO2015] Salcedo MM, Damin AP, Agnes G, Pessini SA, Beitune PE, Alexandre CO et al. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil. Arch Gynecol Obstet 2015;292(6):1273-8.

[SAMSON2005] Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. Obstet Gynecol 2005;105(2):325-32.

[SANGKARAT2014] Sangkarat S, Ruengkhachorn I, Benjapibal M, Laiwejpithaya S, Wongthiraporn W, Rattanachaiyanont M. Long-term outcomes of a loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia in a high incidence country. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp 2014;15(2):1035-9.

[SANKARANARAYANAN2009] Sankaranarayanan R, Keshkar V, Kothari A, Kane S, Fayette JM, Shastri S. Effectiveness and safety of loop electrosurgical excision procedure for cervical neoplasia in rural India [http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.09.009].

International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2009;104(2):95-9.

[SANKARANARAYANAN2007] Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Esmy PO, Fayette JM, Shanthakumary S, Frappart L et al. Effectiveness, safety and acceptability of 'see and treat' with cryotherapy by nurses in a cervical screening study in India. British Journal of Cancer 2007;96(5):738-43.

[SANKASEM2006] Sankasem A, Thavaramara T, Manusirivithaya S, Tangjitgamol S. Tumor persistence in high grade squamous intraepithelial lesion patients with positive surgical margin post loop electrosurgical excision procedure. J Med Assoc Thai 2006;89(7):934-40.

[SANTESSO2012] Santesso N, Schunemann H, Blumenthal P, De VH, Gage J, Garcia F et al. World Health Organization Guidelines: Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.01.029]. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2012;118(2):97-102.

[SANU2010] Sanu O, Pal A, George S. A pilot study comparing efficacy of a cervical intraepithelial neoplasia Excisor with loop electrosurgical excision procedure [http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.02.042]. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2010;151(1):91-5.

[SAQI2006] Saqi A, Gupta PK, Erroll M, Babiac A, Blackmun D, Mansukhani M et al. High-risk human papillomavirus DNA testing: a marker for atypical glandular cells. Diagn Cytopathol 2006;34(3):235-9.

[SARIAN2004] Sarian LO, Derchain SF, Pitta DR, Morais SS, Rabelo-Santos SH. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). Journal of Clinical Virology 2004;31(4):270-4.

[SASIENI2009] Sasieni P, Castanon A, Parkin DM. How many cervical cancers are prevented by treatment of screen-detected disease in young women? [http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23922]. International Journal of Cancer 2009;124(2):461-4.

[SASTREGARAU2004] Sastre-Garau X, Cartier I, Jourdan-Da SN, De Cremoux P, Lepage V, Charron D. Regression of low-grade cervical intraepithelial neoplasia in patients with HLA-DRB1*13 genotype. Obstetrics & Gynecology 2004;104(4):751-5.

[SAUVAGET2013] Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R. Meta-analysis of the effectiveness of cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.10.014]. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2013;120(3):218-23.

[SCHMIDT2011] Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R, European CINtec Cytology Study Group. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. Cancer Cytopathology 2011;119(3):158-66.

[SCHNATZ2009] Schnatz PF, Sharpless KE, O'Sullivan DM. Use of human papillomavirus testing in the management of atypical glandular cells. Journal of Lower Genital Tract Disease 2009;13(2):94-101.

[SELVAGGI2013] Selvaggi SM. Clinical significance of atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion with histologic correlation-: a 9-year experience. Diagn Cytopathol 2013;41(11):943-6.

[SERATI2010] Serati M, Salvatore S, Cattoni E, Zanirato M, Mauri S, Siesto G et al. The impact of the loop electrosurgical excisional procedure for cervical intraepithelial lesions on female sexual function [http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01819.x]. Journal of Sexual Medicine 2010;7(6):2267-72.

[SERATI2012] Serati M, Siesto G, Carollo S, Formenti G, Riva C, Cromi A et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study [http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.06.026]. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2012;165(1):86-90.

[SERATI2008] Serati M, Uccella S, Laterza RM, Salvatore S, Beretta P, Riva C et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2008;87(12):1296-300.

[SHACOLEVY2014] Shaco-Levy R, Eger G, Dreiher J, Benharroch D, Meirovitz M. Positive margin status in uterine cervix cone specimens is associated with persistent/recurrent high-grade dysplasia [http://dx.doi.org/10.1097/PGP.0b013e3182763158] . International Journal of Gynecological Pathology 2014;33(1):83-8.

[SHANBHAG2009] Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, Bhattacharya S, Cruickshank M. Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 2009;114(4):727-35.

[SHANBHAG2009] Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, Bhattacharya S, Cruickshank M. Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 2009;114(4):727-35.

[SHARPLESS2009] Sharpless KE, O'Sullivan DM, Schnatz PF. The utility of human papillomavirus testing in the management of atypical glandular cells on cytology. Journal of Lower Genital Tract Disease 2009;13(2):72-8.

[SHERMAN2006A] Sherman ME, Castle PE, Solomon D, The ASCUS LSIL Triage Group. Cervical cytology of atypical squamous cells–cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H). Cancer Cytopathology 2006;108(5):298-305.

[SHERMAN2002] Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. Effects of age and human papilloma viral load on

colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). J Natl Cancer Inst 2002;94(2):102-7.

[SHIN2009] Shin JW, Rho HS, Park CY. Factors influencing the choice between cold knife conization and loop electrosurgical excisional procedure for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00834.x]. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research 2009;35(1):126-30.

[SHOJI2014] Shoji T, Takatori E, Takeuchi S, Yoshizaki A, Uesugi N, Sugai T et al. Clinical significance of atypical glandular cells in the Bethesda system 2001: a comparison with the histopathological diagnosis of surgically resected specimens. Cancer Invest 2014;32(4):105-9.

[SIDDIQ2006] Siddiq TS, Twigg JP, Hammond RH. Assessing the accuracy of colposcopy at predicting the outcome of abnormal cytology in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;124(1):93-7.

[SIDDIQUI2008A] Siddiqui MT, Cohen C, Nassar A. Detecting high-grade cervical disease on ASC-H cytology: role of BD ProEx C and Digene Hybrid Capture II HPV DNA testing. Am J Clin Pathol 2008;130(5):765-70.

[SIEBERS2014] Siebers AG, Arbyn M, Melchers WJ, van Kemenade FJ, Vedder JE, van der Linden H et al. Effectiveness of two strategies to follow-up ASC-US and LSIL screening results in The Netherlands using repeat cytology with or without additional hrHPV testing: a retrospective cohort study. Cancer Causes Control 2014;25(9):1141-9.

[SIMOENS2012] Simoens C, Goffin F, Simon P, Barlow P, Antoine J, Foidart JM et al. Adverse obstetrical outcomes after treatment of precancerous cervical lesions: a Belgian multicentre study [http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03429.x]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2012;119(10):1247-55.

[SIMOES2013] Simoes RB, Campaner AB. Post-cervical conization outcomes in patients with high-grade intraepithelial lesions [http://dx.doi.org/10.1111/apm.12064]. APMIS 2013;121(12):1153-61.

[SJOBORG2007] Sjoborg KD, Vistad I, Myhr SS, Svenningsen R, Herzog C, Kloster-Jensen A et al. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(4):423-8.

[SKINNER2004] Skinner EN, Gehrig PA, Van LL. High-grade squamous intraepithelial lesions: abbreviating posttreatment surveillance. Obstetrics & Gynecology 2004;103(3):488-92.

[SLAMA2012] Slama J, Freitag P, Dundr P, Duskova J, Fischerova D, Zikan M et al. Outcomes of pregnant patients with Pap smears classified as atypical glandular cells. Cytopathology 2012;23(6):383-8.

[SODERLUNDSTRAND2005] Soderlund-Strand A, Rymark P, Andersson P, Dillner J, Dillner L. Comparison between the Hybrid Capture II test and a PCR-based human papillomavirus detection method for diagnosis and posttreatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia. Journal of Clinical Microbiology 2005;43(7):3260-6.

[SOERGEL2012] Soergel P, Dahl GF, Onsrud M, Hillemanns P. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1-3 and human papilloma virus (HMV) infection with methylaminolevulinate and hexaminolevulinate--a double-blind, dose-finding study. Lasers Surg Med 2012;44(6):468-74.

[SORBYE2010] Sorbye SW, Fismen S, Gutteberg T, Mortensen ES. Triage of women with minor cervical lesions: data suggesting a "test and treat" approach for HPV E6/E7 mRNA testing. PLoS ONE [Electronic Resource] 2010;5(9):e12724.

[SORBYE2013] Sorbye SW, Fismen S, Gutteberg TJ, Mortensen ES, Skjeldestad FE. HPV mRNA testing in triage of women with ASC-US cytology may reduce the time for CIN2+diagnosis compared with repeat cytology. Current Pharmaceutical Design 2013;19(8):1401-5.

[SOUTTER2006] Soutter WP, Butler JS, Tipples M. The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2006;113(5):511-4.

[SOUTTER2006A] Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. [Review] [49 refs]. International Journal of Cancer 2006;118(8):2048-55.

[SPINILLO2014] Spinillo A, Gardella B, Chiesa A, Cesari S, Alberizzi P, Silini EM. Diagnostic accuracy of colposcopy in relation to human papillomavirus genotypes and multiple infection. Gynecol Oncol 2014;134(3):527-33.

[SPRACKLEN2013] Spracklen CN, Harland KK, Stegmann BJ, Saftlas AF. Cervical surgery for cervical intraepithelial neoplasia and prolonged time to conception of a live birth: a case-control study. BJOG 2013;120(8):960-5.

[SRISOMBOON2007] Srisomboon J, Kietpeerakool C, Suprasert P, Siriaunkgul S, Khunamornpong S, Prompittayarat W. Factors affecting residual lesion in women with cervical adenocarcinoma in situ after cone excisional biopsy. Asian Pac J Cancer Prev 2007;8(2):225-8.

[SRODON2006] Srodon M, Parry DH, Ronnett BM. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion: diagnostic performance, human papillomavirus testing, and follow-up results. Cancer 2006;108(1):32-8.

[STASINOU2012] Stasinou SM, Valasoulis G, Kyrgiou M, Malamou-Mitsi V, Bilirakis E, Pappa L et al. Large loop excision of the transformation zone and cervical intraepithelial neoplasia: a 22-year experience. Anticancer Research 2012;32(9):4141-5.

[STOLER2013] Stoler MH, Wright TC, Jr., Cuzick J, Dockter J, Reid JL, Getman D et al. APTIMA HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2013;208(2):144.

[STOLER2011] Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. American Journal of Clinical Pathology 2011;135(3):468-75.

[STRANDER2014] Strander B, Adolfsson J. Safety of modern treatment for cervical pre-cancer. BMJ 2014;349:g6611.

[STRANDER2007] Strander B, Ryd W, Wallin KL, Warleby B, Zheng B, Milsom I et al. Does HPV-status 6-12 months after treatment of high grade dysplasia in the uterine cervix predict long term recurrence? European Journal of Cancer 2007;43(12):1849-55.

[STRINIC2002] Strinic T, Bukovic D, Karelovic D, Bojic L, Stipic I. The effect of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings. Coll Antropol 2002;26(2):577-82.

[SUN2012] Sun LL, Cao DY, Yang JX, Bian ML, Wei LH, Shen K. Value-based medicine analysis on loop electrosurgical excision procedure and CO2 laser vaporization for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2 [http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01832.x]. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research 2012;38(8):1064-70.

[SUN2009] Sun XG, Ma SQ, Zhang JX, Wu M. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients. Chinese Medical Journal 2009;122(4):367-72.

[SUNG2011] Sung CO, Oh YL, Song SY. Cervical cytology of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intra-epithelial lesion: significance of age, human papillomavirus DNA detection and previous abnormal cytology on follow-up outcomes. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2011;159(1):155-9.

[SZAREWSKI2012] Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L et al. Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: the Predictors 2 study. J Clin Microbiol 2012;50(6):1867-73.

[TAM2011A] Tam KF, Cheung AN, Szeto E, Ngan HY. Atypical glandular cells diagnosed during pregnancy and the postpartum period: a retrospective analysis [http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.12.009]. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2011;155(2):213-6.

[TAN2013] Tan JH, Garland SM, Tabrizi SN, Moore EE, Danielewski JA, Quinn MA. Hybrid Capture II testing for high-risk human papillomavirus DNA in the follow-up of women treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e31826cd7c1]. Journal of Lower Genital Tract Disease 2013;17(3):308-14.

[TAN2004] Tan L, Pepra E, Haloob RK. The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix. J Obstet Gynaecol 2004;24(1):25-7.

[TANGTRAKUL2002] Tangtrakul S, Linasmita V, Israngura N, Srisupundit S, Bullangpoti S, Wilailak S. Detection of residual disease by cytology in patients with cervical intraepithelial neoplasia III post-large loop excision of the transformation zone. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research 2002;28(2):95-8.

[TAYLOR2014] Taylor JS, Panico V, Caputo T, Gerber D, Gupta D, Pirog E et al. Clinical outcomes of patients with adenocarcinoma in situ of the cervix treated by conization. Eur J Gynaecol Oncol 2014;35(6):641-5.

[TEMKIN2007] Temkin SM, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O. Dysplastic endocervical curettings: a predictor of cervical squamous cell carcinoma. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2007;196(5):469-4.

[TIERNEY2014] Tierney KE, Lin PS, Amezcua C, Matsuo K, Ye W, Felix JC et al. Cervical conization of adenocarcinoma in situ: a predicting model of residual disease. Am J Obstet Gynecol 2014;210(4):366-5.

[TIERSMA2005] Tiersma ES, van der Lee ML, Garssen B, Peters AA, Visser AP, Fleuren GJ et al. Psychosocial factors and the course of cervical intra-epithelial neoplasia: a prospective study. Gynecologic Oncology 2005;97(3):879-86.

[TILLMANNS2006] Tillmanns TD, Falkner CA, Engle DB, Wan JY, Mannel RS, Walker JL et al. Preoperative predictors of positive margins after loop electrosurgical excisional procedure-Cone. Gynecologic Oncology 2006;100(2):379-84.

[TORNE2013] Torne A, Fuste P, Rodriguez-Carunchio L, Alonso I, del PM, Nonell R et al. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: a pilot study [http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12072]. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2013;120(4):392-9.

[TRIMBLE2005] Trimble CL, Piantadosi S, Gravitt P, Ronnett B, Pizer E, Elko A et al. Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of

human papillomavirus type and HLA phenotype. Clin Cancer Res 2005;11(13):4717-23.

[TRINGLER2007] Tringler B, Grimm C, Dudek G, Horvat R, Zeillinger R, Hefler LA et al. The lack of laminin-5 as a prognostic marker in low-grade cervical squamous intraepithelial lesions: correlation with clinical follow-up data. International Journal of Gynecological Pathology 2007;26(1):89-94.

[TROPE2011] Trope A, Jonassen CM, Sjoborg KD, Nygard M, Dahl FA, Alfsen GC et al. Role of high-risk human papillomavirus (HPV) mRNA testing in the prediction of residual disease after conisation for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 2011;123(2):257-62.

[TROPE2012] Trope A, Sjoborg KD, Nygard M, Roysland K, Campbell S, Alfsen GC et al. Cytology and human papillomavirus testing 6 to 12 months after ASCUS or LSIL cytology in organized screening to predict high-grade cervical neoplasia between screening rounds. Journal of Clinical Microbiology 2012;50(6):1927-35.

[UEDA2006] Ueda M, Ueki K, Kanemura M, Izuma S, Yamaguchi H, Nishiyama K et al. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. Gynecologic Oncology 2006;101(1):143-6.

[UEDA2009] Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Yoshino K, Fujita M, Miyake T et al. Postpartum outcome of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery. Reprod Sci 2009;16(11):1034-9.

[UIJTERWAAL2014B] Uijterwaal MH, Kocken M, Berkhof J, Bekkers RL, Verheijen RH, Helmerhorst TJ et al. Posttreatment assessment of women at risk of developing high-grade cervical disease: proposal for new guidelines based on data from the Netherlands. [Review] [http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0000000000000012] . Journal of Lower Genital Tract Disease 2014;18(4):338-43.

[UIJTERWAAL2014] Uijterwaal MH, Witte BI, van Kemenade FJ, Rijkaart D, Ridder R, Berkhof J et al. Triaging borderline/mild dyskaryotic Pap cytology with p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: cross-sectional and longitudinal outcome study [bjc201434 [pii];10.1038/bjc.2014.34 [doi]]. Br J Cancer 2014;110(6):1579-86.

[VANDELFT2011] VAN Delft KW, Mertens HJ. Treatment strategies in intermediate cervical neoplasia: Implications of radical surgery. Oncol Lett 2011;2(3):575-8.

[VANHAMONT2006] van Hamont D, van Ham MA, Struik-van der Zanden PH, Keijser KG, Bulten J, Melchers WJ et al. Long-term follow-up after large-loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. International Journal of Gynecological Cancer 2006;16(2):615-9.

[VANHANEGEM2012] van Hanegem N, Barroilhet LM, Nucci MR, Bernstein M, Feldman S. Fertility-sparing treatment in younger women with adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecologic Oncology 2012;124(1):72-7.

[VERCELLINO2014] Vercellino GF, Erdemoglu E, Chiantera V, Malak AH, Vasiljeva K, Drechsler I et al. A multicentric randomized study comparing two techniques of magnification assisted loop excision of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: video exoscopy and colposcopy [http://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-3134-z]. Archives of Gynecology & Obstetrics 2014;289(6):1301-7.

[VERDOODT2013] Verdoodt F, Szarewski A, Halfon P, Cuschieri K, Arbyn M. Triage of women with minor abnormal cervical cytology: meta-analysis of the accuracy of an assay targeting messenger ribonucleic acid of 5 high-risk human papillomavirus types. Cancer Cytopathology 2013;121(12):675-87.

[VERGUTS2006] Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van EJ, Drijkoningen M et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. BJOG 2006;113(11):1303-7.

[VETRANO2010] Vetrano G, Ciolli P, Carboni S, Scardamaglia P, Aleandri V, Verrico M et al. Laser vaporization in the management of CIN. European Journal of Gynaecological Oncology 2010;31(1):83-6.

[VLAHOS2002] Vlahos G, Rodolakis A, Diakomanolis E, Stefanidis K, Haidopoulos D, Abela K et al. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN(2-3)) in pregnant women. Gynecologic & Obstetric Investigation 2002;54(2):78-81.

[WALDSTROM2013] Waldstrom M, Christensen RK, Ornskov D. Evaluation of p16(INK4a)/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. Cancer Cytopathol 2013;121(3):136-45.

[WALDSTROM2012] Waldstrom M, Ornskov D. Comparison of the clinical performance of an HPV mRNA test and an HPV DNA test in triage of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). Cytopathology 2012;23(6):389-95.

[WANG2013] Wang SM, Colombara D, Shi JF, Zhao FH, Li J, Chen F et al. Six-year regression and progression of cervical lesions of different human papillomavirus viral loads in varied histological diagnoses [http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e318286a95d]. International Journal of Gynecological Cancer 2013;23(4):716-23.

[WANG2014] Wang ZM. PAX1 methylation analysis by MS-HRM is useful in triage of high-grade squamous intraepithelial lesions. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(2):891-4.

[WENTZENSEN2009] Wentzensen N, Gravitt PE, Solomon D, Wheeler CM, Castle PE. A study of Amplicor human papillomavirus DNA detection in the atypical squamous cells of undetermined significance-low-grade squamous intraepithelial lesion triage study. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2009;18(5):1341-9.

[WENTZENSEN2012] Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, Smith K, Mathews C, Gold MA et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. Clinical Cancer Research 2012;18(15):4154-62.

[WENTZENSEN2012] Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, Smith K, Mathews C, Gold MA et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. Clinical Cancer Research 2012;18(15):4154-62.

[WERNER2010] Werner CL, Lo JY, Heffernan T, Griffith WF, McIntire DD, Leveno KJ. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth. Obstet Gynecol 2010;115(3):605-8.

[WESLEY2013] Wesley RS, Muwonge R, Sauvaget C, Thara S, Sankaranarayanan R. Effectiveness of cryotherapy for histologically confirmed cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2 in an Indian setting [http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.06.009]. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2013;123(1):16-20.

[WETTA2009] 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? Journal of Lower Genital Tract Disease 2009;13(3):182-5.

[WILKINSON2015] Wilkinson TM, Sykes PH, Simcock B, Petrich S. Recurrence of high-grade cervical abnormalities following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. Am J Obstet Gynecol 2015;212(6):769-7.

[WONG2011] Wong OG, Lo CK, Szeto E, Cheung AN. Efficacy of Abbott RealTime High Risk HPV test in evaluation of atypical squamous cells of undetermined significance from an Asian screening population. Journal of Clinical Virology 2011;51(2):136-8.

[WONGTIRAPORN2014] Wongtiraporn W, Laiwejpithaya S, Sangkarat S, Benjapibal M, Rattanachaiyanont M, Ruengkhachorn I et al. Long term outcomes of laser conization for high grade cervical intraepithelial neoplasia in Thai women. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(18):7757-61.

[WOO2011A] Woo YL, Badley C, Jackson E, Crawford R. Long-term cytological and histological outcomes in women managed with loop excision treatment under local anaesthetic for high-grade cervical intraepithelial neoplasia [http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2303.2010.00824.x]. Cytopathology 2011;22(5):334-9.

[WU2011] Wu D, Zheng Y, Chen W, Guo C, Yu J, Chen G et al. Prediction of residual/recurrent disease by HPV genotype after loop excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with negative margins [http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2010.01280.x]. Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology 2011;51(2):114-8.

[WU2006] Wu HH, Allen SL, Kirkpatrick JL, Elsheikh TM. Reflex high-risk human papilloma virus DNA test is useful in the triage of women with atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. Diagnostic Cytopathology 2006;34(10):707-10.

[WU2014] Wu YM, Wang T, He Y, Song F, Wang Y, Zhu L et al. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women [http://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-3076-5]. Archives of Gynecology & Obstetrics 2014;289(5):1071-7.

[WUNTAKAL2013] Wuntakal R, Castanon A, Sasieni PD, Hollingworth A. Pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia in a single NHS hospital [http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182885496]. International Journal of Gynecological Cancer 2013;23(4):710-5.

[XU2015] Xu L, Verdoodt F, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Triage of ASC-H: A meta-analysis of the accuracy of high-risk HPV testing and other markers to detect cervical precancer. Cancer Cytopathol 2015.

[YAMAGUCHI2005] Yamaguchi S, Tsuda H, Takemori M, Nakata S, Nishimura S, Kawamura N et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. Oncology 2005;69(2):110-6.

[YOKOYAMA2003] Yokoyama M, Iwasaka T, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y et al. Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. Cancer Letters 2003;192(2):171-9.

[YOON2014] Yoon BS, Seong SJ, Song T, Kim ML, Kim MK. Risk factors for treatment failure of CO2 laser vaporization in cervical intraepithelial neoplasia 2 [http://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3148-1]. Archives of Gynecology & Obstetrics 2014;290(1):115-9.

[YOON2009] Yoon JH, Yoo SC, Kim WY, Chang SJ, Chang KH, Ryu HS. Role of HPV DNA testing for detection of high-grade cervical lesions in women with atypical squamous cells of undetermined significance: a prospective study in a Korean population. European Journal of Gynaecological Oncology 2009;30(3):271-4.

[YOU2010] You K, Guo Y, Gen L, Qiao J. The risk of CIN II or greater in a one-year follow-up period in

patients with ASC-H interpreted with cytology. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2010;149(2):215-7.

[YOU2007] You K, Liang X, Qin F, Guo Y, Geng L. High-risk human papillomavirus DNA testing and high-grade cervical intraepithelial lesions. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007;47(2):141-4.

[YOUNG2007] Young JL, Jazaeri AA, Lachance JA, Stoler MH, Irvin WP, Rice LW et al. Cervical adenocarcinoma in situ: the predictive value of conization margin status. Am J Obstet Gynecol 2007;197(2):195-7.

[ZAWISLAK2003] Zawislak A, Price JH, McClelland HR, Storey RG, Caughley L. Efficacy of cervical intrarepithelial neoplasia (CIN) treatment by cold coagulation. Ulster Medical Journal 2003;72(1):10-5.

[ZEFERINO2011] Zeferino LC, Rabelo-Santos SH, Villa LL, Sarian LO, Costa MC, do Amaral Westin MC et al. Value of HPV-DNA test in women with cytological diagnosis of atypical glandular cells (AGC). European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2011;159(1):160-4.

[ZENG2012] Zeng SY, Liang MR, Li LY, Wu YY. Comparison of the efficacy and complications of different surgical methods for cervical intraepithelial neoplasia. European Journal of Gynaecological Oncology 2012;33(3):257-60.

[ZHAO2010B] Zhao C, Florea A, Austin RM. Clinical utility of adjunctive high-risk human papillomavirus DNA testing in women with Papanicolaou test findings of atypical glandular cells. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2010;134(1):103-8.

[ZHAO2010] Zhao C, Zhao S, Heider A, Austin RM. Significance of high-risk human papillomavirus DNA detection in women 50 years and older with squamous cell papanicolaou test abnormalities. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2010;134(8):1130-5.

[ZIELINSKI2004] Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. [Review] [45 refs]. Obstetrical & Gynecological Survey 2004;59(7):543-53.

[ZIELINSKI2003] Zielinski GD, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Berkhof J, Snijders PJ, Risse EJ et al. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. Gynecologic Oncology 2003;91(1):67-73.

[ZIEMKE2014] Ziemke P, Marquardt K, Griesser H. Predictive value of the combined p16 and Ki-67 immunocytochemistry in low-grade squamous intraepithelial lesions. Acta Cytol 2014;58(5):489-94.

12 Annexes

Les annexes de ce rapport sont consultables et téléchargeables sur le site internet de l'Institut national du cancer :

http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-gynecologiques

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISSN 2104-953X
ISBN : 978-2-37219-250-7
ISBN net : 978-2-37219-251-4

DEPÔT LÉGAL JANVIER 2016

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

RECOCCUTHES2016

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER