

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Colposcopie : apport du test HPV en pratique clinique**Colposcopy: the value of HPV testing in clinical practice**

J. Monsonego

Département de colposcopie, institut Alfred-Fournier, 25, boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Reçu le 25 septembre 2003 ; accepté le 27 octobre 2003

Résumé

Les indications de la colposcopie ont évolué ces derniers mois tenant compte de la nouvelle terminologie de Bethesda, de l'introduction du test HPV dans la pratique clinique et des récentes recommandations et consensus. La colposcopie demeure la technique de référence après frottis anormal en particulier après frottis atypiques (ASC-H, AGC, LSIL, HSIL). Pour les patientes ayant un frottis ASC-US, la colposcopie pratiquée chez les seules femmes HPV à haut risque positif augmente sa spécificité. Lorsque le frottis est pratiqué en suspension liquide, l'option du test HPV est privilégiée dans cette indication. Dans le cadre du dépistage primaire après l'âge de 30 ans, la persistance de deux tests HPV à haut risque positif à neuf mois d'intervalle chez les patientes à frottis normal est une indication de colposcopie. Pour le suivi des patientes ASC-US/LSIL et CIN I non traitées, il est démontré que la colposcopie réalisée à 12 mois après un seul test HPV à haut risque positif est aussi performante que celle réalisée après deux ou trois frottis de contrôle anormaux. Après excision ou conisation pour CIN de haut grade, la colposcopie après un test HPV à haut risque positif à six mois est aussi performante que celle fondée sur le frottis et la colposcopie à six mois. Sauf cas particulier, aucune décision thérapeutique ne doit être prise sur le seul résultat du test HPV. Les indications traditionnelles de la colposcopie, en particulier après frottis inadéquats persistants, pour l'évaluation du col chez les patientes présentant des condylomes acuminés génitaux externes ou une papulose bowénoïde, en cas de leucorrhées ou métrorragies provoquées persistantes gardent toujours leur intérêt.

© 2003 Publié par Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

Abstract

The indications for colposcopy have changed recently because of the new Bethesda terminology, the introduction of HPV testing in clinical practice, and the latest consensus guidelines on management of patients with an abnormal cervical cytological test. Colposcopy remains the reference technique to assess patients with abnormal cytological test results, especially those with ASC-H, LSIL, HSIL, and AGC. In women with an ASC-US result, colposcopic examination of only those who test positive for high-risk HPV increases the specificity of the technique. When liquid-based cytology is used, HPV DNA testing is the preferred approach in these women. In primary screening using combined cytology and HPV DNA testing in women over the age of 30, colposcopy is indicated in patients with normal cytology and two HR HPV DNA positive tests performed at a nine month interval. For the follow up of untreated patients with ASC-US/LSIL and CIN I, colposcopy carried out at one year after a single HR HPV DNA positive test is as sensitive as colposcopy after two or three abnormal cytology tests. After excision or conization in patients with high-grade CIN, colposcopy after a single HR HPV DNA positive test is as sensitive as cytology testing and colposcopy at six months. Therapeutic decisions must not be based solely on the results of HPV DNA testing except in specific cases.

Adresse e-mail : jm@eurogin.com (J. Monsonego).

© 2003 Publié par Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

Mots clés : Colposcopie ; Papillomavirus humains ; Frottis ; ASC-US ; CIN ; Test HPV

Keywords: Colposcopy; Human Papillomavirus; Pap-Test; ASC-US; SIL; CIN; HPV testing

1. INTRODUCTION

En 1925, Hinselmann a introduit la colposcopie afin d'explorer le col utérin au fort grossissement. Son intention première était de détecter les lésions précancéreuses mais il recommandait d'utiliser également cette technique pour toutes les femmes qui consultaient en gynécologie. La technique s'est alors répandue de l'Allemagne à l'Espagne puis en France, en Europe et en Amérique latine. Les anglo-saxons n'utilisent pas la colposcopie comme méthode de dépistage primaire des lésions précancéreuses : la cytologie est habituellement la technique de référence et la colposcopie n'est réservée qu'à celles dont le diagnostic de néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) est suspecté au frottis. Cependant, ni la cytologie ni la colposcopie n'ont une sensibilité à 100 % et leur spécificité est fortement dépendante de l'entraînement et de la pratique. Des faux-négatifs et faux-positifs sont observés pour les deux méthodes. Elles sont cependant complémentaires et la performance du diagnostic est meilleure lorsque le frottis et la colposcopie sont complémentaires. Cependant, l'expertise pour chacune des méthodes nécessite un entraînement et une expérience soutenus, ce qui n'est pas toujours compatible en pratique. C'est la raison pour laquelle l'introduction de techniques objectives et reproductibles a progressivement fait son chemin pour compléter la prise en charge des patientes.

L'objectif de la colposcopie est de reconnaître les aspects normaux de la zone de transformation, les modifications non significatives (polype, inflammation...), les lésions significatives (lésions à papillomavirus [HPV] et néoplasies intra-épithéliales cervicales [CIN]) et enfin les modifications hautement significatives évoquant un cancer invasif débutant ou franc.

2. APPORT DE LA COLPOSCOPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES FROTTIS ANORMAUX

Selon la nouvelle terminologie de Bethesda [1], on considère comme frottis anormal les atypies suivantes :

- ASC : atypies des cellules pavimenteuses qu'on distingue en :
 - ASC-US : atypies mal définies ;
 - ASC-H : atypies ne permettant pas d'exclure une néoplasie intra-épithéliale de haut grade ;
- L.SIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ;
- H.SIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade ;

- AGC : atypies des cellules glandulaires d'origine endocervicale ou endométriale ;
- carcinome : carcinome épidermoïde invasif ;
- AIS : adénocarcinome in situ ;
- ADC invasif : adénocarcinome invasif.

S'il n'y a aucun doute sur l'intérêt de pratiquer une colposcopie immédiate après frottis H.SIL/carcinome, ASC-H, AGC, sans autre alternative possible, pour les frottis ASC-US la colposcopie est une option parmi d'autres. Après frottis L.SIL, le débat est toujours ouvert sur l'intérêt de la colposcopie immédiate et systématique ou après frottis L.SIL persistants.

2.1. Mise à jour de la terminologie colposcopique internationale

La Fédération internationale de colposcopie (IFCPC) avait proposé, en 1990, une terminologie comportant cinq catégories :

- les aspects de colposcopie normale : sur le versant épidermoïde, glandulaire et au niveau de la zone de transformation ;
- les modifications colposcopiques anormales fondées sur l'intensité de la réaction acidophile, l'importance de la mosaïque et de la ponctuation de base, les modifications du test de Schiller et les vaisseaux atypiques. Ces modifications sont déclinées en mineures (évoquant plutôt une lésion intra-épithéliale de bas grade) ou majeures (évoquant une lésion intra-épithéliale de haut grade) ;
- les modifications colposcopiques évoquant une invasion ;
- la colposcopie non satisfaisante en particulier lorsque la jonction squamo-cylindrique n'est pas visible ou lorsque la colposcopie est fortement perturbée par une inflammation, une atrophie marquée ou lorsque le col n'est pas visible ;
- les autres modifications incluant la kératose, la leucoplasie, les érosions, l'inflammation, l'atrophie, la déciduose et les polypes.

Une mise à jour vient d'être proposée par l'IFCPC [2], qui apporte une classification à la zone de transformation (TZ) :

- le **TZ1** est une zone de transformation totalement visible et exocervicale ;
- le **TZ2** est une transformation atypique exo- et endocervicale mais totalement visible dans l'endocol ;
- le **TZ3** est une zone de transformation de topographie majoritairement endocervicale et non totalement visible dans l'endocol.

Tableau 1

Signes coloscopiques permettant de reconnaître les lésions évoquant une L.SIL et H.SIL

Coloscopie	L.SIL	H.SIL
Réaction acidophile	Tonalité faible à moyenne	Tonalité forte
Limites externes	Nettes	Floues
Surface	Régulière	Irrégulière ou épaisse
Modifications inflammatoires	Absentes	Présentes—érosion
Vascularisation	Normale	Atypique
Images coloscopiques	Uniformes, monomorphes	Polymorphes
Orifices glandulaires	Absents	Présents Cernés ou en taches de cire

137 La terminologie actualisée permet de préciser les caractéristiques coloscopiques de la zone de transformation 138 évoquant une lésion de bas grade et une lésion de haut grade 139 (Tableau 1).

141 Cette mise à jour de la terminologie internationale coloscopique permet une meilleure communication entre cliniciens et pathologistes et laisse supposer une meilleure reproductibilité de l'évaluation coloscopique.

145 2.2. Limites de la coloscopie

146 La coloscopie a comme avantage, lorsque l'opérateur est entraîné, d'avoir une forte sensibilité pour reconnaître les lésions de haut grade sous-jacentes. Cependant, sa spécificité reste inférieure à 50 % [3], ce qui est à l'origine de sur-diagnostic, de traitements inappropriés, de stress pour les patientes et bien entendu de coût inutile.

152 Les causes généralement retrouvées dans l'évaluation faussement positive de la coloscopie sont observées dans les conditions suivantes :

- 155 • l'inflammation et l'infection ;
- 156 • la métaplasie malpighienne immature ;
- 157 • l'ulcération et l'érosion ;
- 158 • les formations papillaires épithéliales ;
- 159 • les vaisseaux typiques/atypiques ;
- 160 • la leucoplasie.

161 Dans certaines circonstances, l'examen coloscopique est rendu difficile par l'exagération des signes coloscopiques, en particulier lors de la grossesse. De la même façon, chez les séropositives pour le VIH, les immunodéprimées, certains signes coloscopiques peuvent être majorés. Enfin, chez l'adolescente et chez la femme ménopausée, l'exploration coloscopique peut être rendue difficile en raison d'une jonction squamo-cylindrique endocervicale et d'une exploration du canal cervical délicate.

170 Les faux-négatifs des impressions coloscopiques sont suggérés par les observations de cas de cancer invasif après coloscopie ou après coloscopie suivie de méthodes destructrices pour lésions étiquetées « intra-épithéliales cervicales » (CIN) [4,5]. Les causes généralement retrouvées des faux-négatifs de la coloscopie sont observées dans les conditions suivantes :

- coloscopie non satisfaisante : jonction squamo-cylindrique non vue dans sa totalité dans le canal cervical ou processus inflammatoire gênant l'interprétation ;
- méconnaissance de lésions associées sur les autres sites (vagin, vulve) ;
- les lésions cervicales étendues et de volume important, initialement évaluées comme étant mineures ou de bas grade mais masquant en réalité des secteurs d'invasion occultes.

Les situations particulières dans lesquelles ces conditions sont observées, sont :

- la ménopause : période où la jonction squamo-cylindrique est endocervicale ; l'examen est rendu encore plus difficile chez les femmes ne prenant pas de traitement hormonal de substitution ;
- lorsqu'existe une adénose cervicovaginale, il est parfois difficile de reconnaître les lésions intra-épithéliales associées à la métaplasie malpighienne immature ;
- ou alors dans les conditions de suivi après traitement, rendues difficiles par une sclérose du col, un orifice externe étroit ou une jonction squamo-cylindrique inaccessible dans le canal cervical.

2.3. Variabilité de la coloscopie

Il est clairement démontré que les aspects coloscopiques peuvent présenter un certain degré de variabilité intra- et interobservateurs [6,7]. Sellors a même montré que cette variabilité intra- et interobservateurs concernait également les scores des colpophotographies en particulier dans l'évaluation du niveau de la jonction squamo-cylindrique, de la surface de la zone de transformation anormale, de la couleur et des modifications de la zone de transformation anormale. D'une manière générale, le Kappa de cette variabilité est relativement faible, il varie de 0,13 à 0,36 pour l'évaluation de la zone de transformation et il est meilleur pour l'évaluation de la zone de jonction de 0,37 à 0,9. Récemment, dans l'étude ALTS menée aux États-Unis [8], seule étude randomisée portant sur plus de 3488 femmes ayant un ASC-US et suivies par frottis de contrôle (I bras), par coloscopie (I bras) ou par test HPV (I bras), la coloscopie pratiquée chez ces patientes n'était pas satisfaisante pour 0,6 %, et était négative pour 41 %. Les CIN I représentaient 51,4 % et les CIN II-III 7 %. Cette même étude montre que la biopsie dirigée sous coloscopie n'est pas performante pour évaluer complètement les lésions. Ainsi, après frottis ASC-US et bas grade, 8,6 % des CIN III confirmés après résection de la zone de transformation, avaient été identifiées comme CIN I après coloscopie-biopsie et 50 % pour les CIN II. Lorsque la coloscopie-biopsie n'était pas satisfaisante, dans 10 % des cas, on retrouvait un CIN III après résection de la zone de transformation. D'une manière générale, lorsque l'impression coloscopique est en faveur d'un col normal ou d'une lésion de bas grade, on peut s'attendre à 20 à 22 % de

lésions de haut grade sous-jacentes histologiquement confirmées selon Higgins [9]. En revanche, lorsque la colposcopie évoque une lésion de haut grade, la confirmation histologique est observée dans la majorité des cas : 71 à 98 %. D'autres auteurs [10] observent, cependant, que des carcinomes micro-invasifs peuvent être retrouvés grâce à la colposcopie chez les patientes ayant un aspect évocateur d'une lésion de haut grade. Les limites de la colposcopie se situent plutôt dans les impressions non significatives ou évoquant une lésion intra-épithéliale de bas grade. En effet, la spécificité de la colposcopie est plus réduite dans ces cas. Stoler [11], dans l'étude ALTS, a montré que la reproductibilité diagnostique des biopsies sous colposcopie pour les CIN I n'était que de 44 %, et 46 % de ces CIN I ont été sous gradées en normal après une relecture par un panel d'experts pathologistes. Ceci rejoint les informations connues par la méta-analyse de Mitchell montrant que la sensibilité de la colposcopie à identifier les cols normaux des cols anormaux était de 95 % et la spécificité de 48 % [3].

2.4. Colposcopie après frottis anormal

2.4.1. Colposcopie après frottis ASC-US

L'avantage de la colposcopie chez les femmes ayant des frottis ASC-US est qu'elle est assez sensible pour reconnaître les lésions de haut grade ou les cancers débutants. Cependant, sa variabilité et les faux-positifs générés par les biopsies, en particulier les CIN I et son potentiel de sur-diagnostic et sur-traitement, peuvent en limiter la portée dans cette indication.

Les options de prise en charge des femmes ayant des frottis ASC-US sont maintenant bien établies [8,12,13].

Les frottis ASC-US sont peu reproductibles [11]. Ils représentent 1,5 à 8 % des frottis de dépistage mais moins de 3 % dans les laboratoires français [14]. Cinq à 17 % des femmes ayant des frottis ASC-US ont un CIN HG sous-jacent [8] et 0,1 à 0,2 % un cancer invasif [15]. La prise en charge doit donc être pertinente et surtout éviter toute anxiété et inconfort.

2.4.1.1. L'option frottis de contrôle. Il est simple et peu coûteuse. Elle présente cependant l'inconvénient d'être moins sensible à reconnaître les lésions de haut grade sous-jacentes (0,67–0,85) [8,16,17]. Jusqu'à 30 % de CIN HG peuvent être méconnus par le frottis de contrôle [16]. C'est la raison pour laquelle cette option ne s'entend qu'après plusieurs frottis de contrôle négatifs avant de passer à un dépistage régulier [18,19]. Dans l'étude ALTS, le frottis de contrôle a une sensibilité pour les CIN III+ de 83 % à 4–6 mois et 95 % à 8–12 mois. Toutefois, l'indication de la colposcopie demeure si les frottis de contrôle à 4–6 mois reviennent toujours avec des atypies de type ASC-US [8,12].

2.4.1.2. Les limites de la colposcopie. Les limites de la colposcopie lorsqu'elle est pratiquée de manière systématique en particulier après frottis ASC-US, tient à sa variabilité intra-

et interobservateurs [6,7], sa faible reproductibilité avec les résultats histologiques obtenus par l'électroréssection ou la biopsie dirigée [18]. Ceci peut entraîner, dans certaines circonstances et en particulier pour les CIN I dont la concordance diagnostique entre pathologiste est inférieure à 40 %, à un sur-diagnostic, un sur-traitement, un stress pour les patientes et un surcoût inutile.

2.4.1.3. L'option test HPV pour les types à risque. Elle est actuellement recommandée du fait de la forte sensibilité du test à identifier les lésions de haut grade (≥ 95 %) et sa valeur prédictive négative optimum (≥ 99 %) [8,13,16]. Lorsque le test HPV est pratiqué sur les cellules résiduelles du liquide en suspension, en évitant une nouvelle consultation, l'approche semble avoir un meilleur coût-bénéfice que l'option frottis de contrôle ou colposcopie immédiate [20].

2.4.1.4. Triage avec le test HPV. L'option triage avec le test HPV est aussi sensible que la colposcopie immédiate à reconnaître les lésions de CIN III mais a l'avantage d'orienter que 50 % des femmes avec un frottis ASC-US en colposcopie, réduisant ainsi les risques de sur-diagnostic et sur-traitement liés aux biopsies sous colposcopie [21]. Par ailleurs, certains auteurs rapportent une sensibilité moindre de la colposcopie et des biopsies dirigées à reconnaître les CIN HG [22] augmentant le risque de méconnaître des lésions significatives. Dans l'étude ALTS, le test HPV a une sensibilité instantanément de 9 % pour les CIN III+ alors que les frottis de contrôle à 4–6 mois de 83 % et à 8–12 mois de 95 %. Le risque de CIN II–III+, chez les patientes ASC et HPV–, est de 1,1 % [22], 1,2 % [16] ou 0,74 % [18] selon les auteurs. Ce faible taux, comparé à la cytologie de contrôle, est largement en faveur du test HPV. À l'inverse, les taux de CIN II–III+ découverts après colposcopie et biopsies, pour les patientes HPV_{HR}+, sont de 20,1 % [22], 15 % [16] et 17 % [18] alors qu'ils sont de 7 % pour toutes les patientes ASC-US, justifiant la pratique de la colposcopie chez les seules femmes ASC-US/HPV_{HR}+. Cette option du test HPV après frottis ASC-US et la pratique d'une colposcopie, uniquement chez les femmes HPV HR positif, est actuellement considérée par nos collègues américains [13] et européens [23] réunis en conférence d'experts en 2002 et 2003 respectivement comme la méthode à privilégier par rapport aux frottis de contrôle ou à la colposcopie immédiate.

Cependant en termes de coût les avis divergent entre certains auteurs américains [13] et français [12], ces derniers considérant l'approche colposcopie immédiate comme ayant un coût-bénéfice supérieur.

2.4.2. Colposcopie après frottis ASC-H

La prise en charge des frottis des patientes présentant des atypies de type ASC-H obtenues par frottis conventionnel ou frottis liquide, demande une colposcopie systématique [12,13]. Cinquante à 80 % de ces patientes au moins présentent des lésions de haut grade sous-jacentes [8,24].

2.4.3. Rationnel pour la pratique de la colposcopie chez les patientes présentant des frottis avec atypies glandulaires (AGC)

Les frottis AGC, selon la nouvelle terminologie de Bethesda, sont associés à des lésions de CIN de manière plus significative qu'après frottis ASC ou L.SIL [25]. Les études montrent que de 9 à 54 % des patientes ayant des frottis avec AGC ont des biopsies confirmant le diagnostic de CIN, 0 à 8 % des biopsies confirmant un adénocarcinome in situ et 1 à 9 % ont un cancer invasif [26,27]. La terminologie de Bethesda 2002 distingue les AGC non déterminés et les AGC en faveur d'une néoplasie intra-épithéliale. La raison en est que le risque de chacune de ces catégories pour avoir une lésion significative est différente. La confirmation d'un CIN II-III, adénocarcinome in situ ou cancer invasif est retrouvée de 9 à 41 % chez les femmes présentant un AGC non significatif comparé de 27 à 96 % pour les femmes ayant un AGC en faveur d'une néoplasie [25-29]. Après frottis évoquant un adénocarcinome in situ, on retrouve 48 à 69 % un AIS et dans 38 % un adénocarcinome invasif [30,31]. La colposcopie systématique s'impose dans ces cas. Cependant, la sensibilité de la colposcopie peut être réduite pour les lésions glandulaires endocervicales [32,33]. Les lésions pavimenteuses de haut grade sont associées à l'AIS dans 50 % [34,35]. Parfois, il sera utile, après colposcopie négative, de pratiquer un prélèvement de l'endocol au cytobrush ou un curetage endocervical et endométrial et/ou une échographie pelvienne pour évaluer l'endomètre et les annexes. L'âge est un élément déterminant. Les femmes préménopausées sont plus à risque d'AIS et de CIN I II-III et moins à risque d'adénocarcinome de l'endomètre comparées aux femmes ménopausées.

Compte tenu de séries limitées de femmes avec AGC, AIS, il n'est pas possible d'anticiper clairement la performance du test HPV dans cette indication. On peut cependant penser qu'il peut constituer un bon test complémentaire à l'évaluation colposcopique en particulier si celle-ci est muette.

2.4.4. Rationnel pour pratiquer une colposcopie chez les femmes présentant une lésion intra-épithéliale de bas grade

La prévalence des frottis L.SIL est évaluée de 1 à 1,6 % [14]. Quinze à 30 % d'entre elles ont une CIN HG confirmée histologiquement [15].

Dans plusieurs pays, la prise en charge des patientes présentant des frottis bas grade consiste à assurer un suivi cytologique sans colposcopie initiale d'évaluation. La raison en est que la majorité des femmes ayant une lésion de bas grade n'a pas de lésion sous-jacente ou une CIN I dont la majorité d'entre elles, régresse spontanément. Cependant, le suivi de ces patientes pose un problème de compliance, 53 à 76 % de ces femmes continuent à avoir un suivi cytologique anormal et de toute façon auront besoin d'une colposcopie [19]. Par ailleurs, un nombre certes faible mais réel d'avoir une lésion invasive sous-jacente existe [36,37]. À

l'inverse, adresser toutes les patientes en colposcopie permet d'identifier chez la femme des lésions significatives sous-jacentes instantanément et permet de réduire le risque d'échappement au suivi. L'inconvénient est le même que celui après frottis ASC mais ceci est balancé par le fait qu'après frottis L.SIL, la grande majorité des patientes a une lésion sous-jacente. De la même façon, les CIN I après frottis L.SIL ont une plus grande chance d'être de vrai CIN I ce qui n'est pas le cas après frottis ASC.

La place du test HPV dans ces cas n'est pas claire. Quatre-vingt-trois pour cent des patientes L.SIL sont HPV_{HR} positifs [38]. Cette forte prévalence laisse peu de place au triage HPV. Cependant, il est clair que la prévalence de l'infection HPV_{HR} diminue avec l'âge dans les L.SIL [16]. Le test pourrait donc avoir un intérêt chez les femmes de plus de 40 ans. Pour les femmes ayant des frottis L.SIL sans anomalie colposcopique en cas de colposcopie satisfaisante, le suivi reste la règle, non satisfaisante la vigilance s'impose. Le test HPV à 12 mois semble une des approches les plus pertinentes [13]. Le test HPV peut permettre de fixer le rythme de suivi. La colposcopie peut prendre une part entière dans le suivi des patientes L.SIL/CIN I non traitées en particulier chez les jeunes et les femmes enceintes [16].

2.4.5. Rationnel pour la colposcopie après frottis H.SIL

Une patiente présentant un frottis H.SIL a une lésion de CIN II-III sous-jacente confirmée par la biopsie dirigée dans près de 90 % des cas [39]. Le risque d'avoir un cancer invasif chez ces patientes n'est pas négligeable (1-2 %) [40]. Par ailleurs, les patientes présentant des frottis H.SIL et une biopsie CIN I, ont une chance d'avoir une lésion de haut grade méconnue que seule la colposcopie peut reconnaître. Le test HPV n'est pas recommandé en option du fait de son faible impact en triage (plus de 90 % des H.SIL sont HPV+) [12,13].

2.4.6. Colposcopie après frottis liquide anormal

L'introduction des frottis en suspension liquide a-t-elle modifié la performance de la colposcopie ?

Une récente étude multicentrique nationale [14] portant sur un échantillon de 5500 patientes consultant en gynécologie et faisant l'objet d'un dépistage systématique et habituel du cancer du col par frottis, ont été évaluées en comparant les résultats du frottis conventionnel et du frottis en suspension liquide. La méthode utilisée est celle du Thin Prep[®]. Six centres investigateurs répartis sur le territoire national, de différentes tendances et pratiques, ont participé à cette étude par le biais de 35 gynécologues de ville qui ont réalisé les prélèvements. La procédure utilisée a été celle du prélèvement partagé (un seul prélèvement est réalisé sur la zone de transformation du col qui fait l'objet d'un étalement sur lame suivi d'une immersion dans le liquide de suspension). Cinq pour cent des lames normales randomisées et

toutes les paires de lames discordantes en terme de diagnostic dans l'évaluation initiale ont été évaluées par un expert indépendant. Les cas de discordance entre première et deuxième lecture par l'expert ont fait l'objet d'une réévaluation par le panel des investigateurs. Le standard de référence pour cette étude a été le diagnostic obtenu à la majorité. Il ressort de cette étude que le frottis en suspension liquide Thin Prep® augmente la performance du diagnostic cytologique pour les lésions de bas grade et plus de 39 % (50 % pour les L.SIL, 18 % pour les H.SIL). La qualité des échantillons est également augmentée. Par rapport au standard de référence de cette étude, la sensibilité relative du frottis en suspension liquide est augmentée de plus 18 % par rapport aux frottis conventionnels. La spécificité du frottis n'étant pas modifiée, on en déduit que cette augmentation de sensibilité est confirmée également par les données de l'histologie après biopsie dirigée sous colposcopie. Ceci est confirmé par d'autres études montrant clairement que les lésions histologiquement confirmées, obtenues sous colposcopie en particulier les CIN II-III sont plus fréquemment issues des frottis en suspension liquide Thin Prep® que des frottis conventionnels [41-44]. Ces éléments laissent à penser que la colposcopie pratiquée après frottis en suspension liquide anormal serait plus sensible pour la détection des lésions significatives du col comparé à la colposcopie réalisée après frottis conventionnel anormal.

Une autre étude française conclut [45] que le frottis conventionnel est supérieur en termes de performance que le frottis en suspension liquide dans le diagnostic cytologique des lésions cervicales. Elle indique même que le test HPV est inférieur également en terme de sensibilité à détecter des lésions cervicales comparé au frottis conventionnel. Ces conclusions sont citées aux antipodes de la littérature internationale. Parmi les biais de cette étude, on peut noter le recrutement de deux populations de femmes : 828 femmes à haut risque où les lésions sont fréquentes et l'autre à bas risque où elles sont plus rares. Or, le calcul de la sensibilité comparant les deux méthodes, effectué sur la première population, n'est pas favorable au frottis liquide. Il est connu que lorsque l'on examine les frottis d'une telle population, où l'on s'attend à trouver des lésions fréquentes, la lecture est plus aiguë, orientée en quelque sorte, et les différences qui en résultent sont plus minces. C'est donc sur la population de dépistage, dans des conditions habituelles, qu'il faut juger mais pour qu'une telle évaluation soit significative, compte tenu de la faible incidence des lésions ($\approx 2\%$), il faut encore qu'elle porte sur des échantillons très importants. L'étude récente de A. Limay [41] qui porte sur plusieurs centaines de milliers de patientes, est en faveur du frottis liquide. Les 1757 patientes à bas risque de cette étude sont peu démonstratives. La technique de frottis en suspension liquide nécessite une formation préalable de plusieurs semaines. Les taux élevés de frottis indéterminés de type ASC-US/AGC laissent supposer le peu d'expérience en la matière des participants à cette étude.

L'Anaes suggère [12] que le coût-bénéfice du frottis liquide peut être reconsidéré eu égard le potentiel pour une

meilleure sensibilité, la diminution des frottis ininterprétables et l'amélioration de la productivité aux laboratoires.

2.5. Colposcopie après frottis non satisfaisant ou inadéquat

La persistance de frottis non satisfaisants ou inadéquats peut conduire à pratiquer une colposcopie surtout lorsque les suivis cytologiques ne permettent pas de résoudre le problème. Dans ces conditions, la colposcopie permet d'évaluer l'intégralité de la jonction squamo-cylindrique et de la zone de transformation et de compléter l'information cytologique insuffisante pour l'évaluation et le dépistage des patientes [46]. Cependant, si cette approche peut avoir un intérêt, elle manque de rationalité car nous retombons dans les difficultés de la colposcopie et de la spécificité limitée qui est attendue.

3. COLPOSCOPIE ET TEST HPV POSITIF DE DÉPISTAGE

De plus en plus de patientes font l'objet d'évaluation du risque par la recherche de l'ADN viral HPV en dépistage primaire. Couplé au frottis, il confère une sensibilité et une valeur prédictive négative pour les CIN HG proche de 100 % [47,48]. Deux tests HPV négatifs et un frottis négatif confèrent un meilleur pronostic pour le développement futur d'un CIN III que la seule cytologie de contrôle [48]. Le test HPV_{HR} positif est un bon marqueur de risque de développement de CIN III futur [48].

Faut-il pratiquer une colposcopie systématique chez toutes les femmes présentant un test HPV positif pour les Papillomavirus à risque ?

La réponse est certainement à prendre en considération en fonction de certains critères car la présence de l'ADN HPV en soi n'est pas un critère suffisant pour signifier la présence d'une lésion sous-jacente [16] (Tableau 2). Les critères permettant d'envisager une colposcopie systématique sont les suivants :

En dehors de toutes pratiques cytologiques, un test HPV+ chez une femme de moins de 30 ans ne doit pas déclencher immédiatement une colposcopie en raison de la forte prévalence de l'infection HPV chez les femmes jeunes. On admet que de 25 à 40 % des femmes, âgées de 15 à 25 ans, sont porteuses d'HPV à haut risque sans forcément présenter des lésions sous-jacentes [48].

Doivent être prises en considération les patientes *présentant après l'âge de 30 ans un des critères suivants* :

- persistance de l'infection à HPV à haut risque après deux prélèvements à 9-12 mois d'intervalle : la persistance de l'infection HPV à haut risque est actuellement l'un des critères objectif et significatif permettant d'évaluer le risque de la patiente à avoir une lésion sous-jacente précancéreuse actuelle ou future [49] ;
- charge virale pour l'ADN HPV à haut risque élevé : il est démontré que comparé aux cols normaux et après l'âge

497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548

Tableau 2

Prédiction des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN II-III) selon les résultats du frottis, le test HPV et l'impression colposcopique
Performance diagnostique individuelle du frottis ou test HPV ou colposcopie à reconnaître les CINH-G

Diagnostic méthode	Sensibilité	Spécificité	VPP ^a	VPN ^b
• ≥ ASC-US	94,5	21,9	56,5	78,8
• ≥ L.SIL	84,6	49,2	64,2	74,8
• HPV	89,6	54,3	67,7	82,8
• COLPO	84	82,2	84	82,8

D'après J. Monsonogo et al. (Communication personnelle, *The HPV test in management of abnormal Pap*, EUROGIN, 4th International multidisciplinary congress, Paris 5-9 April 2000, Abstract book p.11).

^a VPP : valeur prédictive positive

^b VPN : valeur prédictive négative

de 30 ans, la charge virale élevée est significativement corrélée aux lésions précancéreuses [49]. Cependant, une autre étude ne confirme pas ce point [50] ;

- surexpression de la protéine p16 : des marqueurs protéiques sont actuellement en cours d'évaluation, permettant d'affiner le risque chez les patientes présentant un HPV à haut risque positif, en particulier la protéine p16 [51].

4. COLPOSCOPIE ET TEST HPV DE 2^E INTENTION

Nous avons examiné l'intérêt du test HPV dans l'évaluation des anomalies colposcopiques chez les patientes adressées en colposcopie pour frottis anormal (communication personnelle, *The HPV test in management of abnormal Pap* ; EUROGIN, 4th International multidisciplinary congress, Paris, 5-9 April 2000, Abstract book p.11). Trois cent quatre-vingt-neuf patientes adressées en colposcopie après frottis anormal, ont été évaluées par frottis, test HPV_{HR} (détection de Papillomavirus à haut risque par hybride capture II) et résection systématique de la zone de transformation (ERAD) tenant compte du niveau de la jonction squamocylindrique. L'examen histologique de toute la zone de transformation après ERAD a été considéré comme la méthode de référence permettant de calculer la performance du test HPV dans cette indication. Notre étude montre que les ASC-US HPV_{HR}⁺ représentent 48 % et les L.SIL HPV_{HR}⁺ 76,36 %. Parmi les patientes ayant un frottis ASC-US HPV_{HR}⁺, 50 % ont une lésion de haut grade sous jacente, ceci passe à 63 % pour les patientes ayant un frottis bas grade HPV_{HR}⁺.

Tableau 3

Prédiction des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN II-III) selon les résultats du frottis, le test HPV et l'impression colposcopique. Performance diagnostique du frottis et test HPV à reconnaître les CINH-G

Référence Pap	Sensibilité	Spécificité	VPP ^a	VPN ^b	FN ^c	FP ^d
• ASC-US	85	66,7	50	91,9	8,1	50
• L.SIL	92,9	41,3	62,7	84,6	15,4	37,3
• ASC-US + L.SIL	91,4	51,1	60	88,2	11,8	40

D'après J. Monsonogo et al (Communication personnelle, *The HPV test in management of abnormal Pap*, EUROGIN, 4th International multidisciplinary congress, Paris 5-9 April 2000, Abstract book p.11).

^a VPN : valeur prédictive négative

^b VPP : valeur prédictive positive

^c FN : faux-négatifs

^d FP : faux-positifs

Nous avons observé que chacune des méthodes a une sensibilité comparable à reconnaître les lésions de haut grade sous-jacentes en colposcopie mais c'est la spécificité qui demeure faible pour la cytologie et qui augmente avec le test HPV ou l'impression colposcopique de l'expert.

Lorsque la colposcopie est pratiquée à la suite d'un test combiné utilisant le frottis et le résultat positif du test HPV_{HR}, la sensibilité n'est pas franchement modifiée (Tableau 3). Ainsi après frottis ASC-US, L.SIL ou ASC-US + L.SIL HPV_{HR}⁺, la sensibilité varie de 85 à 93 %. L'élément important c'est que le test combiné pour réaliser la colposcopie augmente de manière significative sa spécificité qui est pour les ASC-US HPV_{HR} à haut risque positif de 66,7 %.

Enfin, il est possible avec le **test HPV de prédire l'existence d'une lésion de haut grade sous-jacente selon les aspects colposcopiques** (Tableau 4) en particulier lorsque la colposcopie montre des modifications mineures de la zone de transformation (TAI). En effet, c'est dans ces cas que la spécificité de la colposcopie est réduite, le risque de variabilité inter et intra-observateur est élevé et les CIN I histologiquement confirmées par des biopsies dirigées sont peu reproductibles. Ces situations peuvent générer sur-diagnostics et sur-traitements.

Lorsque la colposcopie après frottis ASC-US, L.SIL ou ASC-US + L.SIL montre des signes de transformation atypique de grade II (souvent en rapport avec un CIN de haut grade), il est clair que dans ces conditions le test HPV ne majore pas beaucoup la sensibilité, elle reste élevée (de 87,5 à 99 %). La spécificité demeure également élevée par l'adjonction du test HPV (de 65 à 80 %). Cependant, l'observation, à la colposcopie, de modifications mineures de la

Tableau 4

Prédiction des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN II-III) selon les résultats du frottis, le test HPV et l'impression colposcopique. Performance diagnostique du frottis, test HPV et colposcopie à reconnaître les CINH-G

Référence Pap	Colposcopie	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
• ASC-US	Mod. Mineures Z.T	66,7	54,5	16,7	92,3
	Mod. Majeures Z.T	87,5	80	93,3	66,7
• L.SIL	Mod. Mineures Z.T	78,9	33,3	34,9	77,8
	Mod. Majeures Z.T	98,4	60	91,3	90
• ASC-US + L.SIL	Mod. Mineures Z.T	77,3	40,6	30,9	83,9
	Mod. Majeures Z.T	96,3	65	91,7	81,3

D'après J. Monsonogo et al. (Communication personnelle, *The HPV test in management of abnormal Pap*, EUROGIN, 4th International multidisciplinary congress, Paris 5-9 April 2000, Abstract book p.11).

611 zone de transformation (TAI) doit être l'élément à considé- 650
 612 rer. Dans ces conditions, on augmente par l'adjonction du 651
 613 test HPV la sensibilité à reconnaître une lésion de haut grade 652
 614 sous-jacente puisque celle-ci est évaluée de 66,7 à 96,3 % et 653
 615 la spécificité est également majorée de 54,5-65 %. Clairement, 654
 616 l'adjonction du test HPV lors de la colposcopie, 655
 617 comme information pouvant aider le colposcopiste a 656
 618 comme avantage **d'augmenter la spécificité de la col-** 657
 619 **poscopie** en particulier lorsque le test HPV est proposé 658
 620 après frottis ASC-US et/ou L.SIL mais aussi d'augmenter la 659
 621 performance de l'impression colposcopique en particulier 660
 622 après modifications mineures de la zone de transformation. 661
 623 L'existence d'un test HPV positif après frottis avec atypies 662
 624 mineures laisse supposer une lésion de haut grade sous- 663
 625 jacente dans un nombre significatif de cas. 664

626 Ces données ont été confirmées par plusieurs auteurs. La 665
 627 prédiction avant la colposcopie par le test HPV, de lésions de 666
 628 haut grade sous-jacentes après frottis avec atypies mineures 667
 629 est significativement élevée. Ainsi Mitchell [3] et Kjellberg 668
 630 [52] lorsqu'ils utilisent une PCR, montrent que la sensibilité 669
 631 de reconnaissance des lésions de haut grade est de 96 et 670
 632 70 % respectivement, la spécificité est d'environ de 77 %. 671
 633 Shlay [53] et Belinson [54] utilisant l'hybride capture mon- 672
 634 trent que la sensibilité est d'environ 95 % et la spécificité de 673
 635 74 et 85 % respectivement. 674

636 5. COLPOSCOPIE POUR LE SUIVI 675 637 DES PATIENTES AVEC ATYPIES 676 638 CYTOLOGIQUES MINEURES (ASC-US/L.SIL), 677 639 AVEC UNE CIN I NON TRAITÉE OU APRÈS 678 640 TRAITEMENT D'UN CIN 679

641 5.1. Après frottis anormal-colposcopie normale 680

642 L'étude ALTS [1,13,55] a permis d'apporter les précisions 681
 643 suivantes. 682

644 Les patientes ASC-US et colposcopie normale ou 683
 645 ASC-US HPV à haut risque positif et colposcopie normale 684
 646 peuvent être suivies par frottis à six et 12 mois ou par la 685
 647 pratique uniquement d'un test HPV à 12 mois. La colposco- 686
 648 pie est alors indiquée en cas de frottis supérieur ou égal à 687
 649 ASC à six et 12 mois ou en cas d'HPV à haut risque positif à 688
 689

12 mois. La même démarche est proposée après frottis 650
 L.SIL. Guido [56] a montré en suivant, pendant une période 651
 de deux ans, les patientes ASC-US HPV à haut risque positif 652
 et les patientes L.SIL et colposcopie normale que le test HPV 653
 à 12 mois détectait instantanément 92 % des lésions de haut 654
 grade sous-jacentes lorsque la colposcopie était réalisée 655
 après un test positif alors que la colposcopie, pratiquée 656
 après un frottis tous les six mois, à quatre reprises, détectait 657
 au terme de cette période 88 % des lésions de haut grade 658
 sous-jacentes. 659

On admet donc que dans le suivi des patientes présentant 660
 des frottis ASC-US et colposcopie normale ou lésion intra- 661
 épithéliale de bas grade et colposcopie satisfaisante, le suivi 662
 par un contrôle colposcopique à 12 mois chez les patientes 663
 à HPV à haut risque positif, est très pertinent pour détecter 664
 les lésions de haut grade sous-jacentes. Pour se rapprocher 665
 de cette performance, deux frottis à six mois d'intervalle 666
 sont nécessaires. 667

Pour les patientes ayant des atypies glandulaires à colpos- 668
 copie normale, la colposcopie peut être proposée à nouveau 669
 à quatre et six mois lorsque les frottis sont supérieurs ou 670
 égaux à ASC. 671

672 5.2. Après diagnostic histologique de CIN I 673

Le traitement des lésions n'est pas systématique compte 674
 tenu d'un taux de régression spontané réel. La colposcopie 675
 est alors proposée dans le contrôle des CIN I à colposcopie 676
 satisfaisante au départ lorsque le frottis de contrôle à six et 677
 12 mois est positif supérieur ou égal à ASC ou si le seul test 678
 HPV à haut risque positif est positif à 12 mois [55,57]. **Le** 679
test HPV positif à 12 mois est un bon élément 680
d'orientation pour la colposcopie des CIN I non 681
traitées. La persistance d'un HPV_{HR}⁺ est une indication de 682
 traitement. 683

684 5.3. Après résection ou conisation pour CIN II-III 685

Le suivi comporte traditionnellement un frottis à quatre à 684
 six mois à trois reprises ou un frottis et une colposcopie à 685
 quatre à six mois à trois reprises [8,12]. Une nouvelle 686
 colposcopie est nécessaire en cas d'anomalies du frottis. Il 687
 est proposé également une seconde option de suivi de ces 688
 patientes par la pratique d'un seul test HPV à six mois. **Un** 689

690 **test HPV positif à six mois renvoie vers une colpos-**
 691 **copie, un test HPV négatif à ce moment-là renvoie**
 692 **vers un suivi cytologique annuel [57].**

693 **5.4. Après traitement d'un CIN**

694 Les échecs thérapeutiques incluant le laser, l'électroré-
 695 section à l'anse diathermique ou la conisation qui sont
 696 évalués de 9 à 15 % et les récurrences de 3 à 17 % [57].
 697 Traditionnellement, le suivi comporte le frottis, le frottis et
 698 la colposcopie et récemment le test HPV. Comparé au
 699 frottis de contrôle, le test HPV est de 28 à 42 % supérieur à
 700 détecter les CIN II-III récurrentes [58,59]. Les recomman-
 701 dations de l'ASCCP [57] indiquent que le test HPV, à six
 702 mois après traitement, est aussi performant que le frottis ou
 703 le frottis et la colposcopie à quatre-six mois à trois reprises.
 704 Un test HPV_{HR}⁺ à six mois doit orienter en colposcopie. La
 705 décision d'une nouvelle conisation ou d'une hystérectomie
 706 fondée sur le seul résultat du test HPV, sans confrontation
 707 concordante avec la cytologie et la colposcopie, n'est pas
 708 acceptable [57].

709 **6. PATIENTES PRÉSENTANT** 710 **DES CONDYLOMES ACUMINÉS GÉNITAUX** 711 **EXTERNES OU PAPULOSE BOWÉNOÏDE (VIN** 712 **III)**

713 Selon l'étendue des condylomes acuminés génitaux exter-
 714 nes observée chez une patiente, le risque actuel de dévelop-
 715 per des lésions cervicales ou vaginales de type condylome
 716 acuminé ou CIN est évalué de 30 à 40 %. Le risque de
 717 développement futur de lésions de type CIN dans les mois
 718 voire les années à venir chez la même patiente est d'environ
 719 30 %. Ceci justifie de proposer la colposcopie systématique
 720 chez ces patientes. Cependant, les anglo-saxons et en parti-
 721 culier les anglais ne recommandent pas la colposcopie sys-
 722 tématique dans cette population, indiquant que le dépistage
 723 par frottis est suffisant pour évaluer les lésions cervicales.
 724 Nous continuons de penser que, compte tenu du risque de
 725 co-infection et d'association de lésion de haut grade ou de
 726 condylomes acuminés génitaux externes, la colposcopie sys-
 727 tématique doit être demandée en complément du frottis
 728 [60].

729 **7. PARTENAIRE PRÉSENTANT DES LÉSIONS À** 730 **HPV**

731 Là aussi il n'y a pas de consensus pour pratiquer systéma-
 732 tiquement une colposcopie chez les femmes dont le partena-
 733 ire est pris en charge pour condylomes acuminés ou PIN.
 734 La raison la plus souvent avancée est que le développement
 735 d'une lésion chez la femme, est directement lié non pas à la
 736 transmission du virus lui-même mais à son état immunitaire.

Quoi qu'il en soit, la cytologie est bien entendu nécessaire et
 indispensable chez ces patientes, la colposcopie apportant
 des éléments d'information complémentaire en particulier
 pour l'évaluation des sites génitaux externes que le frottis ne
 permet pas de relever, sous réserve de ne pas passer dans
 l'excès de la surévaluation et le sur-diagnostic [61].

8. POPULATIONS À RISQUE

Dans les populations à risque, il faut reconnaître :

- les patientes n'ayant jamais eu de frottis ou des frottis trop espacés [62], incluant les femmes de milieux défavorisés et les femmes ménopausées non suivies ;
- l'âge précoce des premiers rapports ;
- les antécédents de maladies sexuellement transmissibles y compris des condylomes acuminés génitaux externes ;
- les partenaires multiples.

Il n'y a pas de consensus pour pratiquer dans les popula-
 tions à risque une colposcopie systématique avec ou sans
 frottis de dépistage.

9. SYMPTÔMES PERSISTANTS À TITRE DE LEUCORRHÉES ET DE MÉTRORRAGIES EN PARTICULIER MÉTRORRAGIES POSTCOÏTALES

Ces symptômes peuvent amener à pratiquer une colpos-
 copie systématique. On ne sera pas surpris d'observer un
 ectropion infecté, une maladie sexuellement transmissible
 ou une dystrophie angiomateuse voire même une endomé-
 triose cervicale. Dans de rares cas cependant, on peut
 observer de véritables lésions précancéreuses voire cancé-
 reuses chez des patientes dont les frottis étaient « silen-
 cieux » quelques mois auparavant ; cela tient aux difficultés
 que l'on rencontre parfois liées à la sensibilité du frottis de
 dépistage. Certaines lésions peu desquamatives peuvent pas-
 ser inaperçues à la détection cytologique. La qualité du
 prélèvement est en cause dans les faux-négatifs cytologiques
 dans environ 40 à 50 % et l'interprétation par la présence
 d'un nombre limité de cellules atypiques dans environ 50 %
 des cas. Il ne faut donc pas hésiter à recommander la
 colposcopie systématique chez les patientes présentant des
 symptômes anormaux persistants.

10. COLPOSCOPIE DANS LES SITUATIONS PARTICULIÈRES

Dans certaines situations, la colposcopie peut être prati-
 quée le plus souvent après un frottis anormal :

- **la grossesse** est une période particulière où le col est modifié par l'imprégnation hormonale, il est plus inflammatoire, les signes colposcopiques sont exagérés, la

Tableau 5

Indications de la colposcopie selon les résultats du frottis et du test HPV (HR)

Frottis	HPV à Positif	Haut risque Négatif
• Normal (femmes ≥ 30 ans)	Augmentation du risque de CIN. Suivi par frottis et test HPV à 12 mois	Pas de lésion ou de risque. Dépistage de routine selon les recommandations actuelles
• ASC-US ^a	Colposcopie	Faible risque lésionnel Frottis à 6 et 12 mois ou test HPV à 12 mois
• L.SIL ^b	Colposcopie	Faible risque lésionnel Frottis à 6 et 12 mois ou test HPV à 12 mois
H.SIL / ASC-H / AGC ^c	Colposcopie	Colposcopie

^a Sur frottis liquide ou sur un prélèvement à part pour le test HPV.^b Pas d'indication du test HPV en première intention.^c Pas d'indication du test HPV.**Tableau 6**

Indications actuelles de la colposcopie et selon les résultats du test HPV

<p>1. Après frottis anormal</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASC-US – HPV_{HR}⁺ → privilégiée • 1^{er} frottis ASC-US ou frottis de contrôle à 4–6 mois ≥ ASC • ASC-H → d'emblée • AGC → d'emblée avec curetage endocervical et endométrial • L.SIL → d'emblée • H.SIL → d'emblée <p>2. Après frottis inadéquats persistants</p> <p>3. Après frottis normal test HPV_{HR}⁺ persistants (dépistage primaire) après 30 ans</p> <p>4. Dans le suivi des patientes</p> <p>4.1. Après frottis anormal–colposcopie normale</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASC-US / colposcopie normale : à 6 et 12 mois si ≥ ASC ou HPV_{HR}⁺ à 12 mois • H.SIL — colposcopie normale : à 3 mois. Excision si persistance • AGC / colposcopie normale : à 4 et 6 mois si ASC ou L.SIL • L.SIL → Colposcopie satisfaisante, lésion L.SIL visible ou absence de lésion → ou colposcopie non satisfaisante à 6 et 12 mois si ≥ ASC à 12 mois si HPV_{HR}⁺ • H.SIL — colposcopie normale : à 3 mois. Excision si persistance <p>4.2. Après diagnostic histologique de CINI</p> <ul style="list-style-type: none"> • CINI, colposcopie satisfaisante : → après frottis 6 et 12 mois ≥ ASC ou HPV_{HR}⁺ à 12 mois (privilégiée) → après frottis + et colposcopie à 12 mois. <p>4.3. Après traitement d'une CN II–III</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frottis et colposcopie à 4–6 mois • Ou HPV_{HR}⁺ à 6 mois <p>5. Condylomes acuminés génitaux externes ou papulose bowénoïde</p> <p>6. Partenaire avec lésions génitales à HPV</p> <p>7. Leucorrhées ou métrorragies provoquées persistantes</p>

783 colposcopie durant cette période doit être réalisée par
784 un médecin entraîné ;

785 • chez les **séropositives pour HIV** en particulier les
786 immunodéprimées, les signes colposcopiques de virose
787 à HPV sont majorés et les lésions multicentriques sont
788 plus fréquentes ;

789 • la **ménopause** et en particulier chez les femmes ne
790 prenant pas de traitement hormonal de substitution, il
791 peut être difficile d'explorer le canal cervical et la jonction
792 squamo-cylindrique est très souvent localisée dans
793 l'endocol. L'endocervicoscopie à fort grossissement,
794 après préparation aux estrogènes, est indispensable.
795 Chez les femmes ne pouvant pas prendre de traitement
796 hormonal de substitution, les faux-positifs de la cytologie
797 liés à la carence estrogénique peuvent également
798 s'observer.

799 Selon les recommandations de l'ASCCP [13], la prise en
800 charge des femmes avec L.SIL peut comporter un frottis à
801 quatre à six mois à deux reprises ou un seul test HPV à
802 12 mois. La colposcopie est alors recommandée si le frottis
803 est supérieur ou égal à ASC ou si le test HPV_{HR} est positif.

804 Enfin, l'**adolescente** peut être également difficile à ex-
805 plorer en raison d'une zone de transformation immature ou
806 franchement endocervicale. Pour les patientes L.SIL, les
807 recommandations de l'ASCCP [13] sont celles déjà men-
808 tionnées après frottis ASC-US. Pour ces jeunes patientes,
809 dont le risque de lésions précancéreuses est faible et dont le
810 taux de régression spontanée est élevé, la colposcopie im-
811 médiate, le frottis à six et 12 mois ou un test HPV_{HR} sont des
812 options acceptables. Pour les deux dernières options, seules
813 sont adressées en colposcopie les jeunes filles dont les
814 frottis sont atypiques ou ont un test HPV_{HR}⁺ à 12 mois.

815 11. LA COLPOSCOPIE DE DÉPISTAGE

816 La colposcopie de dépistage n'est pas admise comme
817 démarche de première intention pour les raisons que nous
818 avons évoquées précédemment à savoir le manque de spé-
819 cificité de la colposcopie chez les patientes tout venant [3].
820 Le risque est important de mettre à la disposition des
821 médecins non entraînés le colposcope pour évaluer les cols,
822 il peut aboutir à des sur-diagnosics, des sur-traitements et
823 du stress pour les patientes. Nous avons estimé que même
824 auprès d'un médecin spécialiste qui aurait une activité im-
825 portante, la probabilité d'observer des lésions du col dans
826 l'année est faible, ce qui limite considérablement, par la
827 pratique seulement, les bonnes évaluations et la prise en
828 charge des patientes. La majorité des pays a abandonné la
829 colposcopie systématique au titre du dépistage pour ces
830 raisons.

831 12. CONCLUSION

832 Pour résumer, le [Tableau 5](#) présente les indications de la
833 colposcopie en fonction des résultats du frottis et du test
834 HPV. Le [Tableau 6](#) récapitule les indications de la colposco-
835 pie tenant compte des différentes situations actuelles.

836 La colposcopie est la méthode de référence pour évaluer
837 et prendre en charge les patientes ayant un frottis anormal.

838 Le test HPV s'inscrit désormais dans les stratégies d'indi-
839 cations de la colposcopie.

840 Pour les frottis ASC-US environ la moitié des femmes
841 porteuses d'un HPV à haut risque positif sont invitées à
842 pratiquer une colposcopie.

843 Pour le suivi des femmes montrant (ASC-US/L.SIL, CINI)
844 ou celles traitées pour CIN, la colposcopie peut se justifier
845 après persistance des anomalies cytologiques ou après un
846 test HPV_{HR}+ à six à 12 mois.

847 Dans le dépistage primaire, deux tests HPV_{HR}+, à neuf
848 mois d'intervalle, sont une indication de la colposcopie
849 même si le frottis est normal.

850 Dans les colposcopies ambiguës ou difficiles, le test HPV
851 peut être utile pour compléter l'exploration.

852 Enfin sur le plan de l'évaluation colposcopique, d'autres
853 mesures peuvent être utiles pour améliorer sa perfor-
854 mance :

- 855 • l'enseignement et l'accréditation ont fait leur preuve
856 dans les pays voisins ;
- 857 • la pratique de biopsies dirigées appropriées ou la résec-
858 tion de la zone de transformation en fonction des
859 aspects colposcopiques et de la topographie de la lésion
860 ainsi que les confrontations histocolposcopiques sont
861 indispensables ;
- 862 • l'adhésion à un protocole de triage des patientes et de
863 traitement est nécessaire.

RÉFÉRENCES

- [1] Solomon D, Davey D, Kuman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama* 2002;287: 2114-9.
- [2] Walkert P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, Jacob C, Roy M. Internationale terminology of colposcopy: An updated report from the internationale federation for cervical pathology and colposcopy. *Obst Gyn* 2003;101:175-7.
- [3] Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-31.
- [4] Kirby AJ, Spiegelhalter DJ, Day NE, Fenton L, Swanson K, Mann EM, Macgregor JE. Conservative treatment of mild/moderate cervical dyskaryosis: long-term outcome. *Lancet* 1992;339:828-31.
- [5] Raffle AE. Invasive cervical cancer after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349(9069):1910.
- [6] Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meyer CJ, Helmerhorst TJ. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol* 1995;58:206-9.
- [7] Sellors JW, Niewinen P, Vesterinen E, Paavonen J. Observer variability in the scoring of colpophotographs. *Obstet Gynecol* 1990;76: 1006-8.
- [8] Solomon D, Schiffman M, Tarrone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-9.
- [9] Higgins RV, Hall JB, McGee JA, Laurent S, Alvarez RD, Partridge EE. Appraisal of the modalities used to evaluate an initial abnormal Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol* 1994;84:174-8.
- [10] Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Actu Obstet Gynecol Scand* 1997;76:468-73.
- [11] Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations. *JAMA* 2001;285:1500-5.
- [12] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Recommandations pour la pratique clinique, actualisation, 2002.
- [13] Wright TC, Cox TJ, Massad SL, Twiggs LB, Wilkinson EJ. Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-9 2001.
- [14] Monsonogo J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, et al. Liquid based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. *British Journal of cancer* 2001;84(3): 360-6.
- [15] Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GW, Petitti D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *AM J Obstet Gynecol* 1999;181:560-6.
- [16] Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human Papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999;281:1605-10.
- [17] Cox JT, Wilkinson EJ, Lonky N, Wawman A, Tosh R, Tedeschi C. Management guidelines for the follow-up of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). *J Lower Gen Tract Dis* 2000;4: 99-105.
- [18] Cox T, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human Papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 946-54.
- [19] Ferris DG, Wright Jr TC, Litaker MS, Richart RM, Lorincz AT, Sun XW, Borgatta L, Buck H, Kramer L, Rubin R. Triage of women with ASC-US and LSIL on Pap smear reports: management by repeat Pap smear, HPV DNA testing, or colposcopy? *J Fam Pract* 1998;46: 125-34.

- [20] Kim JJ, Wright TC, Goldie S. Cost effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA* 2002;287(18):2382-90.
- [21] ASCUS-L.SIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomised trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(6):1383-92.
- [22] Solomon D. Role of triage testing in cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:97-101.
- [23] Monsonogo J. Cervical cancer screening and prevention. New directions and priorities. *Int J Cancer* 2003;108 *Accepté pour publication*.
- [24] Sherman ME, Solomon D, Schiffman M. Qualification of ASC-US: a comparison of equivocal L.SIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASC-US LSIL Triage Study (ALTS). *Am J Clin Pathol* 2001;117(1):96-102.
- [25] Ronnett BM, Manos MM, Ransley JE, Fetterman BJ, Kinney WK, Hurley LB, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): cytopathologic features, histopathologic results and human Papillomavirus DNA detection. *Hum Pathol* 1999;30:816-25.
- [26] Eddy GL, Wojtowycz MA, Piraino PS, Mazur MT. Papanicolaou smears by the Bethesda system in endometrial malignancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:999-1003.
- [27] Duska LR, Flynn CF, Chen A, Whall-Strojwas D, Goodman A. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1998;91:278-82.
- [28] Jones BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: a college of American pathologists Q-probes study of 16,132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:665-71.
- [29] Chieng DC, Elgert P, Cohen JM, Cangiarella JF. Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance in postmenopausal women. *Cancer* 2001;93:1-7.
- [30] Laverty CR, Famsworth A, Thurloe J, Bowditch R. The reliability of a cytological prediction of cervical adenocarcinoma in situ. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1988;28:307-12.
- [31] Lee KR, Manna EA, St John T. Atypical endocervical glandular cells: accuracy of cytologic diagnosis. *Diagn cytopathol* 1995;13:202-8.
- [32] Cullimore JE, Luesley DM, Rollason TP, Byrne P, Buckley CH, Anderson M, Williams DR, Waddell C, Hudson E, Shafi MI. A prospective study of conization of the cervix in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia (CIGN) — a preliminary report. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:314-8.
- [33] Kim TJ, Kim HS, Park CT, Park IS, Hong SR, Park JS, et al. Clinical evaluation of follow-up methods and results of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervicovaginal Pap smears. *Gynecol Oncol* 1999;73:292-8.
- [34] Ostor AG, Duncan A, Quinn M, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol* 2000;79:207-10.
- [35] Muntz HG, Bell DA, Lage JM, Goff BA, Feldman S, Rice LW. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1992;80:935-9.
- [36] Robertson JH, Woodend BE, Elliott H. Cytological changes preceding cervical cancer. *J Clin Pathol* 1994;47:278-9.
- [37] Robertson JH, Woodend BR, Crozier EH, Hutchinson J. Risk of cervical cancer associated with mild dyskaryosis. *BMJ* 1988;297:18-21.
- [38] Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (Alts) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:397-402.
- [39] Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? *Obstet Gynecol* 1998;91:973-6.
- [40] Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol* 2001;82:516-22.
- [41] Limay A, Connor Amsy J, Huang X, Luff R. Comparative analysis of conventional Papanicolaou tests and a fluid-based thin-layer method. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:200-4.
- [42] Yeoh GPS, Chan KW, Lauder I, Lam MB. Evaluation of the Thin Prep Papanicolaou test in clinical practice: 6-month study of 16,541 cases with histological correlation in 220 cases. *Hong Kong Med J* 1999;5:233-9.
- [43] Diaz-Rosario L, Kabawat S. Performance of a fluid-based, thin-layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:817-21.
- [44] Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1999;87:48-55.
- [45] Coste J, Cochanot-Priollet B, De Cremoux P, Le Gales P, Cartier I, Molinie V, Labbe S, Vacher Lavenu MC, Vielh P. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology and human Papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003;326:733-7.
- [46] Davey D, Austin M, Birdsong G, et al. ASCCP patient management guidelines pap test specimen adequacy and quality indicators. *J Lower genital tract disease* 2002;6(3):195-9.
- [47] Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human Papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7 932 women. *Br J Cancer* 2001;89:1616-23.
- [48] Lörcincz AT, Richart RM. Human Papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:959-68.
- [49] Dalstein V, Riethmuller D, Prejet JL, Lebaill Carval K, Sautiere JL, Kantelip B, et al. Persistence and load of high risk HPV are predictors for development of high grade cervical lesions. *Int J Cancer* 2003;106(3):396-403.
- [50] Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, et al. Viral load of human Papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 2002;360(9328):228-9.
- [51] Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. Overexpression of p16 (INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001;92:276-84.
- [52] Kjellberg L, Wiklund F, Sjöberg I, Wadell G, Angstrom T, Dillner J, et al. A population based study of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing for predicting cervical intra-epithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1497-502.
- [53] Shlay JC, Dunn T, Byers T, Baron AE, Douglas Jr JM. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 2000;96:410-6.
- [54] Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L, et al. Shanxi Province cervical cancer screening study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:439-44.
- [55] Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggest 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.
- [56] Guido R, Schiffman M, Solomon D, Burke L. Postcolposcopy management strategies for women referred low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DANN-positive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(6):1401-5.

- 1058 [57] Wright TC, Cox TJ, Massad SL, Jay C, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2201.
1059 Consensus Guidelines for the management of woman with cervical
1060 intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:295–304.
- 1061 [58] Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L,
1062 Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papillomavirus status
1063 to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a
1064 prospective study. *Lancet* 1999;354:20–5.
- 1065 [59] Paraskevaidis E, Jandial L, Mann EMF, Fisher PM, Kitchener HC.
1066 Pattern of treatment failure following laser for cervical intraepithelial
1067 neoplasia: implications for follow-up protocol. *Obstet Gynecol* 1991;
1068 78:80–3.
- [60] Monsonogo J. Multicentric intra-epithelial neoplasia. *Journ. of repro-* 10
10 ductive medicine. 2003. *J Clin Pathol* 1998;43(7):609–10. 11
- [61] Monsonogo J, Zerat L, Catalan F, Coscas Y. Genital human Papilloma- 12
10 virus infections: correlation of cytological, colposcopic and histologi- 10
10 cal features with viral types in women and their partners. *Int J STD* 1075
1076 *AIDS* 1993;4(1):13–20. 1074
- [62] Monsonogo J. Spontaneous screening: benefits and limitations. In: 1075
1076 Franco E, Monsonogo J, editors. *New Development in Cervical*
1077 *Cancer Screening and Prevention*. Oxford: Blackwell Science; 1997. p.
1078 220–40. 1078

UNCORRECTED PROOF