

Indications de la colposcopie

J. Monsonogo

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 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 pour le dépistage et la colposcopie n'est réservée qu'à celles dont le diagnostic de néoplasie intra-épithéliale cervicale (*cervical intra-epithelial neoplasia* [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, etc.), 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.

Apport de la colposcopie dans la prise en charge des frottis anormaux

Selon la nouvelle terminologie de Bethesda [38], 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 en faveur d'une néoplasie intra-épithéliale.
- AGC : atypies des cellules glandulaires;
- LSIL : lésion intra-épithéliale de bas grade;
- HSIL : lésion intra-épithéliale de haut grade;
- carcinome.

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

Limites de la colposcopie

La colposcopie 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 %, ce qui est à l'origine de sur-diagnosics, de traitements inappropriés, de stress pour les patientes et bien entendu de coût inutile.

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

- l'inflammation et l'infection;
- la métaplasie malpighienne immature;
- l'ulcération et l'érosion;

- les formations papillaires épithéliales ;
- les vaisseaux typiques/atypiques ;
- la leucoplasie.

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

Les *faux négatifs* des impressions colposcopiques sont suggérés par les observations de cas de cancer invasif après colposcopie ou après colposcopie suivie de méthodes destructrices pour lésions étiquetées « intra-épithéliales cervicales » (CIN) [19,31]. Les causes généralement retrouvées des faux négatifs de la colposcopie sont observées dans les conditions suivantes :

- colposcopie non satisfaisante : jonction squamocylindrique 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) ;
- 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 squamocylindrique est endocervicale. L'examen est rendu encore plus difficile chez les femmes ne prenant pas de traitement hormonal de substitution ;
- lorsqu'il existe une adénose cervico-vaginale, il est parfois difficile de reconnaître les lésions intra-épithéliales associées à la métaplasie malpighienne immature ;
- dans les conditions de suivi après traitement rendues difficiles par une sclérose du col, un orifice externe étroit ou une jonction squamocylindrique inaccessible dans le canal cervical.

Variabilité de la colposcopie

Il est clairement démontré que les aspects colposcopiques peuvent présenter un certain degré de variabilité intra- et inter-observateurs [14,36]. Sellors a même montré que cette variabilité intra- et inter-observateur concernait également les scores des colpophotographies, en particulier dans l'évaluation du niveau de la jonction squamocylindrique, de la surface de la zone de transformation anormale, de la couleur et des modifications de la zone de transformation anormale [36]. Dans l'étude ALTS menée aux États-Unis [40] sur plus de 3 488 femmes, la biopsie dirigée sous colposcopie n'était pas performante pour évaluer complètement les lésions. Ainsi, après frottis ASC-US et bas grade, 8,6 % des CIN III confirmées après résection de la zone de transformation, avaient été identifiées comme CIN I après colposcopie/biopsie et 50 % pour les CIN II. Lorsque la colposcopie/biopsie n'était pas satisfaisante, dans 10 % des cas on retrouvait une CIN III après résection de la zone de transformation. *D'une manière générale, lorsque l'impression colposcopique 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 selon Higgins [13].* En revanche, lorsque la colposcopie évoque une lésion de haut grade, la confirmation histologique d'une lésion de haut grade est observée dans 71 à 98 % des cas. Ritter [2] observe, 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 [40], 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-évaluées en négatif après une relecture par un panel d'experts pathologistes. *Cela rejoint les informations connues par la méta-analyse de Follen montrant que la sensibilité de la colposcopie à identifier les cols normaux des cols anormaux était de 95 % et la spécificité de 45 %.*

Colposcopie après frottis anormal

À la fin de 2016, l'Institut national du cancer (INCa) a publié de nouvelles recommandations sur la prise en charge du frottis anormal [5].

Comparativement au rapport de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 2002, les différences fondamentales sont les suivantes.

A. En première analyse, indications de la colposcopie

1. Tous les frottis ASC-US sont triés par un test HPV; seuls sont adressées en colposcopie les femmes HPV positif. L'option frottis de contrôle à 6 et 12 mois et l'option colposcopie immédiate sont retirées (*données de la littérature*).
2. Devant un frottis LSIL, une colposcopie est proposée (*données de la littérature*); l'option frottis de contrôle est supprimée.
3. Pour les frottis ASC-H, HSIL et AGC, la colposcopie immédiate demeure inchangée.

B. Dans le suivi des femmes ayant une colposcopie normale

1. Après frottis ASC-US HPV positif ou LSIL ou ASC-H, on recommande de ne pratiquer de colposcopie de contrôle qu'après un test HPV positif ou une cytologie ASC-US positive (*avis d'experts*).
2. Après frottis AGC HPV positif, un curetage d'endocol est recommandé suivi d'un test HPV à 12 mois si le curetage est négatif (*données de la littérature*).
3. Après frottis HSIL, une attention particulière doit être portée au vagin et le suivi doit être rapproché.

C. Dans le suivi des femmes ayant une colposcopie non satisfaisante

1. Après frottis ASC-US HPV positif ou LSIL, le curetage d'endocol est proposé (*avis d'experts*).
2. Après frottis ASC-H, AGC ou HSIL, la colposcopie de contrôle et/ou le curetage d'endocol est proposé; la conisation diagnostique n'est proposée qu'après frottis HSIL (*données de la littérature*).

D. Au cours de la grossesse

1. Après frottis ASC-US ou LSIL, il n'y a pas d'indication de colposcopie; celle-ci est proposée dans les 2 mois après l'accouchement (*avis d'experts*).

2. Après frottis ASC-H, AGC ou HSIL, la colposcopie est indiquée; la prise en charge est reportée après l'accouchement pour les CIN III et au cas par cas si on découvre un carcinome invasif (*avis d'experts*).

L'orientation de ces recommandations était de réduire le nombre de colposcopies afin de limiter les sur-diagnosics et les sur-traitements; de ce point de vue-là, c'est une bonne chose. L'esprit consistait à proposer du triage pour n'orienter en colposcopie que les femmes susceptibles d'avoir des lésions. Cependant, ces recommandations peuvent comporter certaines limites :

- si un certain nombre de recommandations sont fondées sur les preuves, beaucoup d'entre elles ne sont proposées que sur avis d'experts, donc discutables ou parfois contestables;
- n'ont pas été pris en compte les marqueurs de risque des CIN III, comme les génotypes HPV qui peuvent aider à la décision en cas de frottis anormal et de colposcopie non satisfaisante; telles que formulées, les recommandations ne permettent pas d'aboutir à une solution;
- n'ont pas été prises en compte les femmes à risque (absence de dépistage depuis plus de 5 ans), en particulier pour l'indication d'une colposcopie après ASC-US ou LSIL durant la grossesse;
- les discordances colpo-histologiques n'ont pas toujours été prises en compte, étant entendu que la biopsie dirigée peut sous-évaluer les lésions, en particulier dans les anomalies endocervicales et les lésions de large volume.

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. La méta-analyse de Mitchell [23] sur la performance de la colposcopie montre que la sensibilité de la colposcopie à distinguer les cols normaux des cols anormaux est de 90 %, mais la spécificité n'est que de 48 %. 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.

Selon les recommandations INCa

En cas de cytologie ASC-US, la colposcopie et la cytologie répétées 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 deuxième 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 immunomarquage p16/Ki67 réflexe peut être proposé à la place du test HPV18.

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

Compte tenu du peu de données disponibles dans la littérature, les recommandations 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.

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

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.

Options de prise en charge des femmes avec un frottis ASC-US

Les options de prise en charge des femmes ayant des frottis ASC-US sont maintenant bien établies [39]. De 8 à 10 % des femmes ayant des frottis ASC-US ont une CIN HG sous-jacente.

L'option *frottis de contrôle* est simple et peu coûteuse. Elle présente cependant l'inconvénient [7,21,39] d'être peu sensible à reconnaître les lésions de haut grade sous-jacentes (0,67–0,85). 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 [6,12]. Toutefois, l'indication de la colposcopie demeure si les frottis de contrôle reviennent toujours avec des atypies de type ASC-US. Cependant, un des inconvénients à pratiquer de façon prolongée des frottis de contrôle est de méconnaître jusqu'à 30 % de lésions de haut grade sous-jacentes.

Les *limites de la colposcopie* lorsqu'elle est pratiquée de manière systématique, en particulier après frottis ASC-US, tiennent à sa variabilité intra- et inter-observateurs [14,36], sa faible reproductibilité avec les résultats histologiques obtenus par l'électro-résection [40] et sa faible reproductibilité également avec les résultats de la biopsie dirigée [40]. Cela peut entraîner dans certaines circonstances et, en particulier pour les CIN I, dont la concordance diagnostique entre pathologiste est inférieure à 40 %, un sur-diagnostic et un sur-traitement, un stress pour les patientes et un surcoût inutile.

L'option *test HPV après frottis ASC-US* est actuellement recommandée du fait de la forte sensibilité du test à identifier les lésions de haut grade (≥ 95 %) et de sa valeur prédictive négative optimale (≥ 99 %) [21,39]. Lorsque le test HPV est pratiqué sur les cellules résiduelles du liquide en suspension, l'approche semble avoir un meilleur rapport coût/bénéfice que l'option frottis de contrôle ou colposcopie immédiate [16].

Test HPV dans l'évaluation des anomalies colposcopiques

Nous avons entrepris d'examiner l'intérêt du test HPV dans l'évaluation des anomalies colposcopiques chez les patientes adressées en colposcopie pour frottis anormal [28]. Ainsi, 389 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 (électro-résection à l'anse diathermique [ERAD]) tenant compte du niveau de la jonction squamocylindrique. Parmi les patientes ayant un frottis ASC-US HPV_{HR}+, 50 % ont une lésion de haut grade sous-jacente; cela passe à 63 % pour les patientes ayant un frottis bas grade HPV_{HR}+

Il est possible avec le test HPV de prédire l'existence d'une lésion de haut grade sous-jacente selon les aspects colposcopiques, en particulier lorsque la colposcopie montre des modifications mineures de la zone de transformation (TAG I). 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-diagnostic et sur-traitements.

Lorsque la colposcopie après frottis ASC-US ou LSIL montre des signes de transformation atypique de grade II (souvent en rapport avec une 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'élément important est lorsque la colposcopie montre des modifications mineures de la zone de transformation (TAG I); dans ces conditions, on augmente par l'adjonction du test HPV la sensibilité à reconnaître une lésion de haut grade sous-jacente puisque celle-ci est évaluée de 66,7 à 96,3 % et la spécificité est également majorée de 54,5 à 65 %.

Prise en charge des frottis des patientes présentant des atypies de type 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; 80 % de ces patientes au moins présentent des lésions de haut grade sous-jacentes [37,39].

Selon l'INCa, compte tenu du peu de données disponibles dans la littérature pour répondre à la question posée, les recommandations 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.

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

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 (AIS) et 1 à 9 % ont un cancer invasif [10,11]. 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 différent. La confirmation d'une CIN II-III, AIS ou cancer invasif, est retrouvée de 9 à 41 % chez les femmes présentant un AGC non significatif comparativement à 27 à 96 % pour les femmes ayant un AGC en faveur d'une néoplasie [4,10,11,15]. La colposcopie systématique s'impose dans ces cas. Cependant, la sensibilité de la colposcopie peut être réduite pour les lésions glandulaires endocervicales [8,17]. Parfois, il sera utile, après colposcopie négative, de pratiquer un prélèvement de l'endocol au *cytobrush* ou un curetage endocervical et/ou une échographie pelvienne pour évaluer l'endomètre. L'âge est un élément déterminant. Les femmes préménopausées sont plus à risque d'AIS et de CIN II-III et moins à risque d'adénocarcinome de l'endomètre comparativement aux femmes ménopausées [42].

Selon l'INCa

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

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 deuxième consultation en prescrivant le test HPV à réaliser dans un laboratoire de biologie médicale.

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 ?

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 endométriale est recommandée. Cette exploration consiste en une échographie pelvienne et une biopsie endométriale

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

Selon l'INCa, 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 immunomarquage p16/Ki67 réflexe peut être proposé. 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.

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? 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

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 plupart des femmes ayant un frottis de bas grade n'ont pas de lésion sous-jacente ou une CIN I, régressant d'ailleurs spontanément dans la majorité des cas. 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 auront besoin d'une colposcopie [12]. Par ailleurs, une possibilité, certes faible mais réelle, d'avoir une lésion invasive sous-jacente existe [33,34], et 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.

La place du test HPV dans ces cas n'est pas claire; 83 % des patientes LSIL sont HPV_{HR} positifs [1]. 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 LSIL [21]. Le test pourrait donc avoir un intérêt chez les femmes de plus de 40 ans [21]. Le test HPV peut permettre de fixer le rythme de suivi.

La colposcopie peut prendre une part entière dans le suivi des patientes LSIL/CIN I non traitées, en particulier chez les jeunes et les femmes enceintes [28].

Rationnel pour la colposcopie après frottis HSIL

Une patiente présentant un frottis HSIL a une lésion de CIN II-III sous-jacente confirmée par la biopsie dirigée dans près de 90 % des cas [18]. Le risque d'avoir un cancer invasif chez ces patientes n'est pas négligeable (1 à 2 %) [22]. Par ailleurs, les patientes présentant des frottis HSIL et une biopsie CIN I ont un risque d'avoir une lésion de haut grade méconnue que seule la colposcopie peut reconnaître. Le test HPV n'est pas recommandé car il a un faible impact en triage (plus de 90 % des HSIL sont HPV +) [42].

Selon l'INCa, les recommandations 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). »

Colposcopie durant la grossesse

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

Selon l'INCa, en l'absence de données de la littérature permettant de répondre à la question posée, les recommandations 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 qui ne le sont pas. Néanmoins, la grossesse étant un état particulier, la conduite

à tenir face à une cytologie anormale sera différente chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes.

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 ?

En l'absence de données de la littérature permettant de répondre à la question posée, les recommandations 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.

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 squamocylindrique et de la zone de transformation, et de compléter l'information cytologique insuffisante pour l'évaluation et le dépistage des patientes [9]. 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 y est attenante.

Colposcopie et test HPV positif

Il existe de nouvelles indications de la colposcopie chez les femmes de plus de 30 ans ayant un frottis normal et un test HPV positif.

De nouveaux tests HPV qui améliorent la spécificité

L'intérêt démontré d'introduire le test ADN HPV comme outil de dépistage primaire [20,35] a fait émerger une nouvelle population (7 à 8 %) de femmes de plus de 30 ans «frottis –/test ADN HPV +», dont la plupart n'ont pas de lésion : cela risque d'inquiéter des femmes inutilement, d'entreprendre des colposcopies inutiles, des sur-traitements. Cela pose la question de la spécificité du test : infection passagère ou lésion débutante ?

La persistance virale à 12 mois fondée sur une positivité de tests ADN cocktail (Hybride Capture 2 [HC2]) comme indication de colposcopie est admise [43]. L'approche est validée, mais la notion de persistance n'est qu'approximative, n'ayant pas une connaissance des génotypes impliqués et la spécificité insuffisante peut encore générer des sur-diagnostic et sur-traitements.

Une première réponse est apportée par des essais cliniques randomisés évaluant les tests ADN de génotypage : ils montrent qu'une cytologie négative avec HPV16/18 + correspond à un risque de lésion CIN III d'environ 10 %. C'est une indication à la colposcopie immédiate [44].

Une deuxième approche est celle des tests ARN cocktail (Aptima®) : par rapport au test ADN, un essai français sur 5000 patientes [26] montre clairement une sensibilité élevée conservée et une amélioration importante de la spécificité. De fait, le risque relatif à identifier une CIN III + est de 28 % supérieur comparé à l'HC2 et de 6 % supérieur comparé à la cytologie liquide. Le nombre de colposcopies induites après un test HPV + est le plus faible pour le test ARN (9,2 %) comparé à l'HC2 (13,8 %), mais reste légèrement supérieur à la cytologie liquide (8,2 %) [27]. L'indication de colposcopie après cytologie négative et un test ARN cocktail positif peut se justifier.

Enfin, une troisième approche consiste à pratiquer le dépistage par le seul test HPV ADN puis à trier les HPV + par le frottis [32] ou un génotypage [3] : on évite ainsi 90 % de tests combinés et on n'envoie en colposcopie que les cytologies

positives (ASC-US) ou les HPV 16,18 positifs. Les essais cliniques montrent une sensibilité conservée avec une amélioration de 20 à 25 % de la spécificité [30]. Le triage par le génotypage ou la cytologie pour la colposcopie des femmes ayant un frottis normal HPV ADN+ en réalisant un génotypage [3] (et adresser en colposcopie celles ayant un HPV 16 ou 18) ou une cytologie [32] (et adresser en colposcopie celles qui sont ASC-US+) sont des stratégies dont les performances varient selon les pratiques locales.

Intérêt du génotypage en pratique clinique

Le risque de développer un précancer ou un cancer du col de l'utérus est significativement plus élevé chez les femmes porteuses d'un HPV de type 16 ou 18 comparativement à celles qui sont porteuses d'autres types de papillomavirus dits à risque. Il est admis que les HPV 16 et 18 sont parmi les plus fréquents et les plus virulents. Le génotypage permet donc d'identifier les femmes les plus à risque. Leur détection constitue un outil d'évaluation du risque des patientes. Ainsi, l'incidence cumulée à 10 ans à développer une CIN III + pour les femmes HPV 16 et 18 positives est respectivement de 17 et 14 % comparativement à 3 % pour celles porteuses d'un autre type de papillomavirus dit à risque. L'étude ATHENA qui a porté sur 47000 femmes a permis d'évaluer le bénéfice clinique à détecter les génotypes 16 et 18 associés à 12 autres types à risque avec le test Cobas HPV [3].

Les informations principales à retenir de ce travail sont les suivantes :

- chez les femmes de plus de 21 ans avec une cytologie ASC-US [41], le risque de développer une CIN II + avec les génotypes 16 et 18 est 2,5 fois plus important qu'avec les 12 autres types HPV à risque. Le risque de développer une CIN III + avec les génotypes 16 et 18 est 3,6 fois plus important qu'avec les 12 autres HPV à risque ;
- chez les femmes de plus de 30 ans avec un frottis normal [44], le risque de présenter une CIN III + est de 9,8 %, risque identique à celui des patientes présentant un frottis ASC-US, HPV cocktail à risque positif justifiant la pratique immédiate d'une colposcopie ;

- une femme sur dix, âgée de 30 ans et plus, HPV 16-18 positif, présente des lésions précancéreuses (CIN III +) du col alors que le frottis se révèle normal. Ce risque est de 13,5 % de 30 à 39 ans, de 6,6 % de 40 à 49 ans et de 4,4 % de 50 à 59 ans. Cela permet d'avancer l'idée d'orienter en colposcopie toutes les femmes ayant un frottis normal, HPV 16-18 positif [3].

D'un point de vue pratique, face à un frottis ASC-US, HPV positif, quel que soit le génotype observé, une indication de colposcopie reste de mise. Dans le dépistage primaire, les femmes présentant un frottis normal, HPV 16 ou 18 positif doivent être orientées en colposcopie. Celles qui ont un frottis normal et sont HPV positif à risque non 16/non 18 peuvent être re-testées un an plus tard et adressées en colposcopie à ce moment-là en cas de frottis ASC-US positif ou en cas d'HPV positif quelle que soit la cytologie.

Patientes présentant des condylomes acuminés génitaux externes ou une papulose bowénoïde (VIN III)

Selon l'étendue des condylomes acuminés génitaux externes observés chez une patiente, le risque actuel de développer des lésions cervicales ou vaginales de type condylome acuminé ou CIN est évalué de 30 à 40 %. Le risque de développement futur de lésions de type CIN dans les mois voire les années à venir chez la même patiente est d'environ 30 %. Cela justifie de proposer la colposcopie systématique chez ces patientes. Cependant, les Anglo-Saxons et en particulier les Anglais ne recommandent pas la colposcopie systématique dans cette population, indiquant que le dépistage par frottis est suffisant pour évaluer les lésions cervicales. Nous continuons de penser que, compte tenu du risque de co-infection et d'association de lésion de haut grade ou de condylomes acuminés génitaux externes, la colposcopie systématique doit être demandée en complément du frottis [24].

Suivi des patientes traitées ou de celles ayant une CIN I non traitée

Les patientes antérieurement traitées pour CIN II-III doivent continuer à se faire suivre dans les deux

années qui suivent le geste de conisation par frottis et par une colposcopie deux fois par an. Au bout des 2 ans, le suivi cytologique annuel doit suffire [42]. L'objectif de la colposcopie est d'apporter une information complémentaire à celle du frottis afin de ne pas méconnaître une lésion endocervicale, exocervicale ou vaginale. Le frottis seul en suivi peut méconnaître une lésion résiduelle dans 20 à 25 % des cas. Cependant, la même démarche est indiquée chez les patientes ayant été traitées de façon conservatrice pour adénocarcinome in situ et pour carcinome micro-invasif de moins de 3 mm de profondeur.

En ce qui concerne les patientes ayant été traitées pour une lésion de type CIN I, la recommandation de la colposcopie systématique dans le suivi n'est pas généralement admise. Le suivi cytologique peut permettre, dans la grande majorité des cas, de reconnaître une éventuelle récurrence. Enfin, les LSIL/CIN I non traitées doivent être évaluées en colposcopie après 18 à 24 mois de persistance [42].

Selon l'INCa, les recommandations 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).

Partenaire présentant des lésions à HPV

Là aussi il n'y a pas de consensus pour pratiquer systématiquement une colposcopie chez les femmes dont le partenaire est pris en charge pour

condylomes acuminés ou PIN (*penis intra-epithelial neoplasia*). La raison la plus souvent avancée est que le développement d'une lésion chez la femme, est directement lié non pas à la transmission du virus lui-même mais à son état immunitaire. Quoiqu'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 sur-évaluation et le sur-diagnostic [29].

Populations à risque

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

Dans les populations à risque, il faut reconnaître :

- les patientes n'ayant jamais eu de frottis ou des frottis trop espacés [25] 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;
- les fumeuses.

Symptômes persistants à titre de leucorrhées et de métrorragies, en particulier métrorragies post-coïtales

Ces symptômes peuvent amener à pratiquer une colposcopie systématique. On ne sera pas surpris d'observer un ectropion infecté, une maladie sexuellement transmissible ou une dystrophie angiomateuse voire une endométriose cervicale. Dans de rares cas cependant, on peut observer de véritables lésions précancéreuses voire cancéreuses chez des patientes dont les frottis étaient «silencieux» 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

passer inaperçues à la détection cytologique. La qualité du prélèvement est en cause dans les faux négatifs cytologiques dans environ 40 à 50 % des cas 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.

Colposcopie dans les situations particulières

Dans certaines situations, la colposcopie peut être pratiquée 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 colposcopie durant cette période doit être réalisée par un médecin entraîné.
- Chez les *séropositives VIH*, en particulier les immunodéprimées, les signes colposcopiques de virose à HPV sont majorés et les lésions multicentriques sont plus fréquentes.
- Lors de la *ménopause*, en particulier chez les femmes ne prenant pas de traitement hormonal de substitution, il peut être difficile d'explorer le canal cervical et la jonction squamocylindrique est très souvent localisée dans l'endocol. L'endocervicoscopie à fort grossissement, après préparation aux œstrogènes, est indispensable. Chez les femmes ne pouvant pas prendre de traitement hormonal de substitution, les faux positifs de la cytologie liés à la carence œstrogénique peuvent également s'observer.
- Enfin, l'*adolescente* peut être également difficile à explorer en raison d'une zone de transformation immature ou franchement endocervicale.

Colposcopie de dépistage

La colposcopie de dépistage n'est pas admise comme démarche de première intention pour les raisons que nous avons évoquées précédemment, à savoir le manque de spécificité de la colposcopie chez les patientes tout venant [23]. Le risque est important de mettre à la disposition des médecins non entraînés le colposcope pour évaluer les cols; il peut aboutir à des sur-diagnoses, des

sur-traitements et du stress pour les patientes. Cependant, la pratique systématique d'une colposcopie après test HPV_{HR} positif persistant se justifie.

Conclusion

- La nouvelle colposcopie, en particulier pour les praticiens peu entraînés, peut comporter l'adjonction du test HPV après un frottis anormal.
- Pour optimiser la performance du diagnostic colposcopique, plusieurs mesures sont nécessaires :
 - l'enseignement et l'accréditation sont des voies qui ont fait leurs preuves;
 - la pratique de biopsies dirigées appropriées ou la résection de la zone de transformation en fonction des aspects colposcopiques et de la topographie de la lésion, est indispensable;
 - l'adhésion à un protocole de triage des patientes et de traitement est nécessaire;
 - enfin, l'introduction du test HPV pour une meilleure évaluation des aspects colposcopiques et pour en augmenter la spécificité est une voie prometteuse.

Références

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Castle PE, Stoler MH, Wright Jr. TC, et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older : a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011; 12(9) : 880–90.
- [4] Chhieng DC, Elgert P, Cohen JM, Cangiarella JF. Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance in postmenopausal women. *Cancer* 2001; 93 : 1–7.
- [5] Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico utérine anormale. Institut National du Cancer; Décembre 2016.
- [6] Cox T, Lorincz AT, Schiffman MH, et al. 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.
- [7] Cox JT, Wilkinson EJ, Lonky N, et al. Management guidelines for the follow-up of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). *J Lower Gen Tract Dis* 2000; 4 : 99–105.
- [8] Cullimore JE, Luesley DM, Rollason TP, et al. 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.
- [9] Davey D, Austin M, Birdsong G, et al. ASCCP patient management guidelines pap test specimen adequacy and quality indicators. *J Lower Gen Tract Dis* 2002; 6(3) : 195–9.
- [10] Duska LR, Flynn CF, Chen A, et al. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1998; 91 : 278–82.
- [11] Eddy GL, Wojtowycz MA, Piraino PS, Mazur MT. Papanicolaou smears by the Bethesda system in endometrial malignancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90 : 999–1003.
- [12] Ferris DG, Wright Jr. TC, Litaker MS, et al. Triage of women with ASC-US and LSIL on Pap smear reports. *J Fam Pract* 1998; 46 : 125–34.
- [13] Higgins RV, Hall JB, McGee JA, et al. Appraisal of the modalities used to evaluate an initial abnormal Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol* 1994; 84 : 174–8.
- [14] Hopman EH, Voorhurst FJ, Kenemans P, et al. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol* 1995; 58 : 206–9.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Kim TJ, Kim HS, Park CT, 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.
- [18] Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? *Obstet Gynecol* 1998; 91 : 973–6.
- [19] Kirby AJ, Spiegelhalter DJ, Day NE, et al. Conservative treatment of mild/moderate cervical dyskaryosis : long-term outcome. *Lancet* 1992; 339 : 828–31.

- [20] Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(23) : 1612–23.
- [21] Manos MM, Kinney XK, Hurley LB, et al. Identifying women with cervical neoplasia. *JAMA* 1999; 281 : 1605–10.
- [22] Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol* 2001; 82 : 516–22.
- [23] Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions : a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 91 : 626–31.
- [24] Monsonego J. Multicentric intra-epithelial neoplasia. *J Reprod Med* 1998; 43(7) : 609–10.
- [25] Monsonego J. Spontaneous screening : benefits and limitations. In : Franco E, Monsonego J, editors. *New development in cervical cancer screening and preventive*. Blackwell Science Oxford; 1997. p. 220–40.
- [26] Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening : the FASE study. *Int J Cancer* 2011; 129(3) : 691–701.
- [27] Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, et al. Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (The FASE Study). *Gynecol Oncol* 2012; 125(1) : 175–80.
- [28] Monsonego J, Pintos J, Semaille CI. The role of HPV ADN testing as a secondary triage for colposcopy. *Personnal communication*.
- [29] Monsonego J, Zerat L, Catalan F, Coscas. Genital human Papillomavirus infections : correlation of cytological, colposcopic and histological features with viral types in women and their partners. *Int J STD AIDS* 1993; 4(1) : 13–20.
- [30] Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2) : 88–99.
- [31] Raffle AE. Invasive cervical cancer after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997; 349(9069) : 1910.
- [32] Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer : final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1) : 78–88.
- [33] Robertson JH, Woodend BR, Crozier EH, Hutchinson J. Risk of cervical cancer associated with mild dyskaryosis. *BMJ* 1988; 297 : 18–21.
- [34] Robertson JH, Woodend BE, Elliott H. Cytological changes preceding cervical cancer. *J Clin Pathol* 1994; 47 : 278–9.
- [35] Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(3) : 249–57.
- [36] Sellors JW, Niewinen P, Vesterinen E, Paavonen J. Observer variability in the scoring of colpophotographs. *Obstet Gynecol* 1990; 76 : 1006–8.
- [37] 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.
- [38] Solomon D, Davey D, Kuman R, et al. The 2001 Bethesda System : terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287 : 2114–9.
- [39] 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.
- [40] Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations. *JAMA* 2001; 285 : 1500–5.
- [41] Stoler MH, Wright Jr. TC, Sharma A, ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) HPV Study Group, et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology : results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol* 2011; 135 : 468–75.
- [42] Wright TC, Cox TJ, Massad SL, et al. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287 : 2120–9.
- [43] Wright Jr. TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007 2006; 197(4) : 346–55.
- [44] Wright Jr. TC, Stoler MH, Sharma A, ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) Study Group, et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV + cytology-negative results. *Am J Clin Pathol* 2011; 136(4) : 578–86.