SEPTEMBRE 2019

/Thésaurus

SURVEILLANCE POST-THÉRAPEUTIQUE DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES DU COL DE L'UTÉRUS

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

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

La coordination scientifique de l'élaboration de ces recommandations a été réalisée par l'INCa.

La Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV), le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM), la Société française de gynécologie (SFG), la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG), la Société française de cytologie clinique (SFCC), la Société française de pathologie (SFP), la Société française de gynécopathologie (SFGP), la Société française de microbiologie (SFM), le Centre national de référence des papillomavirus humains (CNR HPV), la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), le Collège de la médecine générale (CMG), les centres régionaux de coordination des dépistages et les réseaux régionaux de cancérologie ont également pris part à ce travail. Des patientes et proches ont donné leur point de vue sur ces recommandations au cours de la relecture nationale.

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

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

Ce document doit être cité comme suit : © *Surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus / Thésaurus*, septembre 2019.

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

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX **2**
ARBRES DE DÉCISION **3**

INTRODUCTION **4**
IDENTIFICATION DES BESOINS **5**
OBJECTIFS ET CIBLES **7**

MÉTHODE **8**
STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE 8
CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE 8
CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL 9
RELECTURE NATIONALE 9
DISPOSITIF DE PRÉVENTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS 10
ORGANISATION DE L'EXPERTISE 10

PRÉAMBULE **11**
RAPPEL DES QUESTIONS CLINIQUES 11
DÉFINITIONS GÉNÉRALES 13

CHAPITRE 1 : LÉSIONS MALPIGHIENNES INTRAÉPITHÉLIALES DE BAS GRADE **15**
SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE 16
SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE 17
CONCLUSIONS 18
RECOMMANDATIONS 18
ARBRE DE DÉCISION 19
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 20

CHAPITRE 2 : LÉSIONS MALPIGHIENNES INTRAÉPITHÉLIALES DE HAUT GRADE **21**
SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE 22
SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE 23
CONCLUSIONS 46
RECOMMANDATIONS 52
ARBRE DE DÉCISION 53
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 54

CHAPITRE 3 : ADÉNOCARCINOMES *IN SITU* **57**
SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE 58
SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE 59
CONCLUSIONS 70
RECOMMANDATIONS 72
ARBRES DE DÉCISION 73
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 74

REMERCIEMENTS **76**
GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION **76**
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL 76
INSTITUT NATIONAL DU CANCER 77
RELECTURE NATIONALE (N = 99) 77

PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE **80**
ANNEXES **83**
ÉQUATIONS DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUES 83
TABLEAUX D'ÉVIDENCE 87

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : NIVEAU DE PREUVE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE ET GRADATION DES RECOMMANDATIONS 9

TABLEAU 2 : SYNTHÈSE DES ARTICLES PRESENTANT DES RÉSULTATS SUR LES MARGES DE RÉSECTION COMME FACTEUR DE RISQUE DE RÉCIDIVE 25

TABLEAU 3 : SYNTHÈSE DES ARTICLES PRÉSENTANT DES RÉSULTATS SUR LA TAILLE DE CONISATION/DE LA LÉSION COMME FACTEUR DE RISQUE DE RÉCIDIVE 26

TABLEAU 4 : SYNTHÈSE DES ARTICLES PRÉSENTANT DES RÉSULTATS SUR LA PARITÉ COMME FACTEUR DE RISQUE DE RÉCIDIVE 28

TABLEAU 5 : SYNTHÈSE DES ARTICLES PRÉSENTANT DES RÉULTATS SUR L'ÂGE COMME FACTEUR DE RISQUE DE RÉCIDIVE 29

TABLEAU 6 : SYNTHÈSE DES ARTICLES PRÉSENTANT DES RÉSULTATS SUR LE TABAGISME COMME FACTEUR DE RISQUE DE RÉCIDIVE 29

TABLEAU 7 : PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA CYTOLOGIE EN POST-THÉRAPEUTIQUE DE LÉSION MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE 31

TABLEAU 8 : PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES TESTS HPV EN POST-THÉRAPEUTIQUE DE LÉSION MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE 33

TABLEAU 9 : PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES TESTS HPV EN POST-THÉRAPEUTIQUE DE LÉSION MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE ET SELON L'ÂGE DES PATIENTES 34

TABLEAU 10 : PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA COMBINAISON CYTOLOGIE ET TEST HPV EN POST-THÉRAPEUTIQUE DE LÉSION MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE 36

TABLEAU 11 : PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DU GÉNOTYPAGE EN POST-THÉRAPEUTIQUE DE LÉSION MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE 39

TABLEAU 12 : SYNTHESE DES ÉTUDES PRÉSENTANT DES DONNÉES SUR LE RISQUE DE CANCER/LÉSION ANALE ET DE CANCER ORL APRÈS DIAGNOSTIC DE LÉSION MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE 41

TABLEAU 13 : SYNTHÈSE DES ÉTUDES PRÉSENTANT DES DONNÉES SUR LE RISQUE DE CANCER DU VAGIN APRÈS DIAGNOSTIC ET/OU TRAITEMENT DE LÉSION MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE 42

TABLEAU 14 : SYNTHÈSE DES DÉLAIS DE DIAGNOSTIC DE RÉCIDIVE EN POST-THÉRAPEUTIQUE DE LÉSION MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE 43

TABLEAU 15 : RISQUE RELATIF DE DIAGNOSTIC OU DÉCÈS PAR CANCER CERVICAL OU VAGINAL SELON L'ÂGE AU TRAITEMENT DES PATIENTES POUR UNE LÉSION CIN3, D'APRÈS [STRANDER2014] 44

TABLEAU 16 : SYNTHÈSE DES CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE SUR LES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES DIFFÉRENTS TESTS EN POST-THÉRAPEUTIQUE DE LÉSION MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE 49

TABLEAU 17 : ASSOCIATION ENTRE STATUT DES MARGES DE RÉSECTION ET RISQUE DE RÉCIDIVE APRÈS CONISATION D'UN AIS 60

TABLEAU 18 : ASSOCIATION ENTRE TYPE DE TRAITEMENT REÇU ET RISQUE DE RÉCIDIVE APRES CONISATION D'UN AIS 61

TABLEAU 19 : ASSOCIATION ENTRE RÉSULTAT D'UN CURETAGE DE L'ENDOCOL RÉALISÉ AU MOMENT DE LA CONISATION ET RISQUE DE RÉCIDIVE APRES CONISATION D'UN AIS 63

TABLEAU 20 : PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA CYTOLOGIE SEULE, DU TEST HPV SEUL ET DE LA COMBINAISON CYTOLOGIE ET TEST HPV APRÈS TRAITEMENT CONSERVATEUR D'UN AIS, D'APRÈS [COSTA2007] (NP3) 64

TABLEAU 21 : RISQUE DE CANCER CERVICAL À LONG TERME APRÈS CONISATION POUR AIS ET PAR RAPPORT AUX PATIENTES AYANT UNE CYTOLOGIE NORMALE, D'APRÈS [SAND2018] (NP2) 66

TABLEAU 22 : SYNTHÈSE DES DÉLAIS DE RÉCIDIVE APRÈS TRAITEMENT CONSERVATEUR D'UN AIS 68

TABLEAU 23 : TABLEAU D'ÉVIDENCE DES MÉTA-ANALYSES SUR LES LÉSIONS MALPIGHIENNES INTRAÉPITHÉLIALES DE HAUT GRADE INCLUSES DANS LE DOCUMENT 87

TABLEAU 24 : TABLEAU D'ÉVIDENCE DES MÉTA-ANALYSES SUR LES AIS INCLUSES DANS LE DOCUMENT 91

TABLEAU 25 : TABLEAU D'ÉVIDENCE DES ÉTUDES SUR DONNÉES ORIGINALES SUR LES LÉSIONS MALPIGHIENNES INTRAÉPITHÉLIALES DE BAS GRADE INCLUSES DANS LE DOCUMENT 93

TABLEAU 26 : TABLEAU D'ÉVIDENCE DES ÉTUDES SUR DONNÉES ORIGINALES SUR LES LÉSIONS MALPIGHIENNES INTRAÉPITHÉLIALES DE HAUT GRADE INCLUSES DANS LE DOCUMENT 95

TABLEAU 27 : TABLEAU D'ÉVIDENCE DES ÉTUDES SUR DONNÉES ORIGINALES SUR LES AIS INCLUSES DANS LE DOCUMENT 121

ARBRES DE DÉCISION

ARBRE 1 : SURVEILLANCE DES PATIENTES TRAITÉES POUR UNE LÉSION HISTOLOGIQUE MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE BAS GRADE 19

ARBRE 2 : SURVEILLANCE DES PATIENTES TRAITÉES POUR UNE LÉSION HISTOLOGIQUE MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE 53

ARBRE 3 : SURVEILLANCE DES PATIENTES TRAITÉES PAR TRAITEMENT CONSERVATEUR AVEC MARGES SAINES POUR UN ADÉNOCARCINOME IN SITU 73

ARBRE 4 : SURVEILLANCE DES PATIENTES TRAITÉES PAR HYSTÉRECTOMIE POUR UN ADÉNOCARCINOME IN SITU 74

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFAQAP : Association française d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologique
ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ADN : acide désoxyribonucléique
AIN : anal intraepithelial neoplasia (néoplasie anale intraépithéliale)
AIS : adénocarcinome *in situ*
ARN : acide ribonucléique
ASC-H : atypical squamous cells that cannot exclude HSIL (cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'éliminer une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade)
ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance (cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée)
BMD : borderline or mild dyskaryosis (pas de traduction en français, terminologie non utilisée en France)
CAT : conduite à tenir
CIN : cervical intraepithelial neoplasia (néoplasie cervicale intraépithéliale)
CKC : cold-knife conisation (conisation au bistouri froid)
CMG : Collège de la médecine générale
CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CNR HPV : Centre national de référence des papillomavirus humains
CCU : cytologie cervico-utérine
DPI : déclaration publique d'intérêts
FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
FNCGM : Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale
HAS : Haute Autorité de santé
HPV : human papillomavirus
HR : hazard ratio (rapport des risques instantanés)
HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade)
IC95 % : intervalle de confiance à 95 %
INCa : Institut national du cancer
IRR : incidence rate ratio (rapport de taux d'incidence)
LEEP : loop electrosurgical excision procedure (électrorésection à l'anse diathermique)
LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade)
NP : niveau de preuve
OR : odds ratio
ORL : otorhinolaryngologie
RPC : recommandations pour la pratique clinique
SCGP : Société de chirurgie gynécologique et pelvienne
SFBC : Société française de biologie clinique
SFCC : Société française de cytologie clinique
SFCPCV : Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vagniale
SFG : Société française de gynécologie
SFGP : Société française de gynécopathologie
SFM : Société française de microbiologie
SFOG : Société française d'oncologie gynécologique
SFP : Société française de pathologie
SIR : standardised incidence ratio (ratio d'incidence standardisé)
SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française
VAIN : vaginal intraepithelial neoplasia (néoplasie vaginale intraépithéliale)
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive

INTRODUCTION

L'incidence et la mortalité des cancers invasifs du col de l'utérus (2 835 nouveaux cas et 1 084 décès estimés en 2017) diminuent depuis plus de 30 ans en France, en particulier grâce au dépistage. L'unique test recommandé était jusque récemment la cytologie cervico-utérine, permettant de détecter des lésions précancéreuses ou des cancers à un stade précoce[1]. Désormais, les modalités du dépistage primaire ont évolué : la réalisation d'une cytologie cervico-utérine est recommandée chez les femmes de 25 à 30 ans puis le test HPV entre 30 et 65 ans[2].

Le Plan cancer 2014-2019 comporte parmi ses objectifs celui de lutter contre les inégalités d'accès et de recours au dépistage du cancer du col utérin en s'appuyant sur un programme national de dépistage organisé[3] testé initialement dans 13 départements et déployé en 2018. La mise en œuvre est confiée aux centres régionaux de coordination des dépistages des cancers.

Afin d'accompagner la généralisation du dépistage organisé, de prendre en compte la littérature accumulée depuis 2002, l'évolution des pratiques et la démographie médicale actuelle, l'Institut national du cancer (INCa) a publié en décembre 2016 une mise à jour des recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) datant de 2002 sur la conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale[4]. Ces recommandations ont été élaborées avec l'objectif d'éviter les conisations en excès (notamment pour les lésions de bas grade) et de minimiser le surtraitement (Action 1.3. du Plan cancer 2014-2019).

Cependant les recommandations de 2016 se sont arrêtées à la définition des stratégies diagnostiques en cas de cytologie anormale et des stratégies thérapeutiques en cas de lésion précancéreuse confirmée par histologie. La surveillance post-thérapeutique des lésions histologiques précancéreuses restant en vigueur était donc celle de 2002[5], alors que les traitements recommandés et leurs indications avaient changé. Une surveillance adaptée est cependant nécessaire car, si les éléments de la littérature ne permettent pas d'estimer le risque de cancer cervical après traitement d'une lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade, une récente étude a mis en évidence un risque accru de cancer cervical après traitement d'une lésion de haut grade par rapport à la population générale (entre 1,4 fois plus élevé et 2,6 fois selon le type histologique de la lésion initiale), ainsi qu'après traitement conservateur d'un adénocarcinome *in situ* (environ 8 fois plus élevé)[6].

Par ailleurs, si en 2002 la surveillance reposait essentiellement sur la colposcopie associée à la cytologie, un grand nombre de publications ont porté depuis cette date sur l'intérêt de l'utilisation du test HPV dans ces situations. Plusieurs recommandations internationales ont également intégré le test HPV en surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses. Il apparaissait donc nécessaire de réévaluer la place des différentes options par rapport à celles recommandées en 2002.

L'Institut national du cancer met donc à disposition des professionnels de santé des recommandations actualisées sur la surveillance des patientes traitées pour des lésions histologiques précancéreuses du col de l'utérus, dans la continuité des recommandations publiées fin 2016.

[1] Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données, Institut national du cancer, avril 2018 ; rapport disponible à l'adresse suivante : https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2017.
[2] https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus.
[3] Plan cancer 2014-2019 (février 2014), Objectif 1 – favoriser des diagnostics plus précoces ; disponible à l'adresse suivante : http://www.e-cancer.fr/content/download/64344/577264/file/Plan-cancer-2014-2019-obj1.pdf.
[4] Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Collection recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016 : https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conduite-a-tenir-devant-une-femme-ayant-une-cytologie-cervico-uterine-anormale.
[5] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf
[6] Sand *et al.*, Long-term risk of cervical cancer following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 – A danish nationwide cohort study, Int J Cancer, 2018.

IDENTIFICATION DES BESOINS

L'Institut national du cancer (INCa) a organisé le 11 mai 2017 une réunion de consultation de sociétés savantes impliquées sur la thématique du projet. Cette consultation avait pour objectif de définir, à partir des recommandations de l'INCa de 2016 « Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale » (mettant à jour les recommandations de 2002 de l'ANAES), le périmètre des présentes recommandations, et d'identifier les questions cliniques à traiter au regard notamment de l'évolution des pratiques et des connaissances.

Les sociétés savantes consultées ont été[7] :

- la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vagniale (SFCPCV) et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) représentés par Xavier Carcopino (Marseille) ;
- l'Association française d'assurance qualité en anatomie et cytologie pathologique (AFAQAP) et la Société française de cytologie clinique (SFCC) représentées par Christine Bergeron (Cergy-Pontoise) et Béatrix Cochand-Priollet (Paris) ;
- la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM) représentée par Françoise Moustéou (Cagnes-sur-Mer) ;
- la Société Française de gynécologie (SFG) représentée par Hélène Borne (Saint-Cloud) ;
- la Société de chirurgie gynécologique et pelvienne (SCGP) représentée par Myriam Deloménie (Paris) ;
- la Société française de biologie clinique (SFBC) représentée par Hélène Péré (Paris) ;
- la Société française de pathologie (SFP) représentée par Moutaz Aziz (Rouen) ;
- et les centres régionaux de coordination des dépistages des cancers représentés par Muriel Fender (Illkirch).

Le Centre national de référence des papillomavirus humains (CNR HPV), la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG) et la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) ont également été conviés mais n'ont pas été représentés.

Un travail préparatoire antérieur avait été mené afin d'identifier les situations cliniques nécessitant des recommandations, en raison de pratiques semblant hétérogènes sur le territoire national et/ou de connaissances ayant évolué depuis 2002. Il a été mené selon deux axes :

- Le premier consistait en un état des lieux des recommandations nationales et internationales publiées sur le sujet depuis 2002. Celui-ci a permis d'identifier 14 recommandations, de qualité variable et a mis en exergue les tendances communes de ces recommandations :
  - sur la surveillance initiale après conisation *in sano* de lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (cytologie et test HPV, dans un délai variant entre 6 mois et 12 mois) ;
  - sur les incertitudes sur les délais à préconiser (niveau de preuve faible) ;
  - sur la rareté des recommandations sur la surveillance après traitement conservateur des adénocarcinomes *in situ*.
- Le deuxième axe consistait en une enquête électronique visant à recueillir les besoins des professionnels de terrain. Un questionnaire électronique a été adressé entre le 30 mars et le 24 avril 2017 à un large panel multidisciplinaire de professionnels (gynécologues, anatomopathologistes, médecins généralistes, biologistes/virologues), permettant de recueillir leurs propositions de questions cliniques pour lesquelles une diffusion de recommandations actualisées leur semblerait nécessaire au regard de leurs propres besoins, ou encore de l'évolution

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

des connaissances, des pratiques et situations pour lesquelles il existe selon eux aujourd'hui un risque de perte de chance pour les patientes.

Le questionnaire a été adressé aux professionnels ayant pris part à l'élaboration des recommandations de l'INCa en 2016 (groupe de travail et groupe de relecture) ainsi qu'aux membres d'un groupe de travail de la Haute autorité de santé (HAS) ayant travaillé sur le sujet.

Une sollicitation des réseaux régionaux de cancérologie, des sociétés savantes contactées lors de la réunion de consultation et des centres régionaux de coordination des dépistages des cancers a également été réalisée afin de compléter le panel de professionnels. Au final, 73 professionnels ont répondu et les principaux besoins récurrents formulés concernaient :

- l'actualisation de la place des différentes modalités de surveillance (HPV, cytologie et colposcopie notamment) avec une attention toute particulière à apporter au test HPV qui n'apparaissait pas dans les recommandations de 2002 ;
- la nécessité de préciser le rythme des examens et notamment le délai de début de surveillance ainsi que celui de retour au dépistage et le temps minimum de surveillance des patientes ;
- la précision à apporter si la conduite à tenir devait être différente ou non selon le statut des marges de résection.

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

OBJECTIFS ET CIBLES

À travers ce travail, l'INCa, par ses missions d'information des professionnels, a souhaité réaliser une actualisation des connaissances sur les modalités de surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus, dans la continuité des recommandations sur la conduite à tenir devant une patiente ayant une cytologie cervico-utérine anormale de 2016.

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

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

Les patientes concernées par ces recommandations sont celles éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus[8] et immunocompétentes. Dans l'état actuel des connaissances, la conduite à tenir sera la même pour les femmes vaccinées ou non. En revanche, ces recommandations ne s'intéressent pas aux patientes immunodéprimées car cette population recouvre une trop grande diversité de situations, pour lesquelles la littérature est pauvre, voire même absente ; ces patientes n'étaient par ailleurs pas concernées par les recommandations de 2016.

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

La participation à des essais cliniques doit être encouragée, en particulier en l'absence d'attitude clinique de référence[9]. La mise en œuvre d'études permettant de répondre aux questions pour lesquelles la littérature est encore parcellaire doit également être encouragée.

[8] Femmes âgées de 25 à 65 ans.
[9] Le Registre des Essais Cliniques en Cancérologie de l'INCa est consultable à l'adresse suivante : http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques.

MÉTHODE

Ces recommandations ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique (méthode RPC citée infra[10]). Il s'agit d'une méthode mixte reposant à la fois sur les données de la littérature et sur l'avis argumenté de cliniciens.

STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre le 1er janvier 2002 ou 1er janvier 2008 (selon les chapitres et la quantité de littérature disponible) et le 1er avril 2019. Plusieurs équations de recherche ont été élaborées sur la base des questions cliniques (page 11). La stratégie de sélection bibliographique est détaillée au début de chaque chapitre et présente les équations utilisées et les critères de sélection retenus. Les types d'études recherchés ont été les suivants : méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques, essais randomisés, essais contrôlés (prospectifs ou rétrospectifs), études prospectives ou rétrospectives non comparatives. En cas d'identification de publications itératives d'une série croissante de patientes dans des revues différentes ou d'inclusion d'une série croissante d'études dans des méta-analyses sur données publiées (avec pour conséquence une redondance des données évaluées sur les mêmes patientes), seule la dernière publication portant sur le plus grand nombre de patientes a été retenue. La stratégie de recherche a été limitée aux publications en français et en anglais. Les éditoriaux, lettres, cas rapportés, études *in vitro*, études publiées sous forme de résumés (abstracts) exclusivement et études menées chez l'animal ont été éliminés de la stratégie de recherche. La bibliographie a également été complétée par des références fournies par les experts du groupe de travail.

Au final, la stratégie de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir 79 références pour lesquelles une analyse critique et une extraction des données ont été réalisées.

CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE

La rédaction de l'argumentation des recommandations a reposé :

- sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature (Tableau 1) ;
- et sur l'avis argumenté du groupe de travail.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique et un niveau de preuve, de 1 à 4, lui a été attribué. Les conclusions de la littérature ont été libellées de façon synthétique à la fin de chaque chapitre et un niveau de preuve leur a été affecté selon l'échelle proposée par la HAS[11] (Tableau 1).

Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, un grade variable a été attribué aux recommandations, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (Tableau 1).

[10] Méthode Recommandations pour la pratique clinique - Élaboration de recommandations de bonne pratique - Fiche méthodologique de la HAS - décembre 2010.
[11] Élaboration de recommandations de bonne pratique : méthode de recommandation pour la pratique clinique – Haute Autorité de santé - mars 2016.

Tableau 1 : Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 • Essais comparatifs randomisés de forte puissance. • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. • Analyse de décision basée sur des études bien menées.	**A** Preuve scientifique établie
Niveau 2 • Essais comparatifs randomisés de faible puissance. • Études comparatives non randomisées bien menées. • Études de cohorte.	**B** Présomption scientifique
Niveau 3 • Études cas-témoins.	**C** Faible niveau de preuve
Niveau 4 • Études comparatives comportant des biais importants • Études rétrospectives • Séries de cas.	

En l'absence de littérature ou lorsque le niveau de preuve des données de la littérature était jugé trop faible, le groupe de travail a choisi de ne pas formuler de recommandation.

CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL

Ces recommandations nationales ont été produites avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des spécialités et modes d'exercice concernés par la surveillance des patientes ayant été traitées pour une lésion précancéreuse du col.

Les experts de ce groupe de travail ont été nommés par l'Institut national du cancer (INCa), après appel à experts publié sur son site internet et relayé par les sociétés savantes (SFCPCV, CNGOF, FNCGM, SFG, SFCC, SFP, CNR HPV, SPILF, CMG) et centres régionaux de coordination des dépistages des cancers. La sélection des experts retenus a été réalisée par l'INCa après analyse des déclarations d'intérêts et des *curriculum vitae*.

La liste des experts du groupe de travail est présentée à la fin de ce document.

RELECTURE NATIONALE

Le document présentant une première version des recommandations a été soumis pour relecture et avis à des professionnels indépendants du groupe de travail et représentatifs des spécialités médicales impliquées dans ce projet et des modes d'exercice (privé/public) sur l'ensemble du territoire national. Cette étape de relecture nationale a permis de :

- recueillir les avis d'experts potentiellement divergents ;
- anticiper les éventuels freins à l'implémentation des recommandations.

Ces professionnels ont été identifiés avec l'appui des sociétés savantes (SFCPCV, CNGOF, FNCGM, SFG, SFOG, SCGP, SFCC, SFP, AFAQAP, CNR HPV, SPILF, CMG et centres régionaux de coordination des dépistages des cancers) et des réseaux régionaux de cancérologie. La Société française de microbiologie

(SFM) et la Société française de gynécopathologie (SFGP) ont également été contactées pour la constitution de ce groupe.

Par ailleurs, les associations Imagyn, 1000femmes1000vies et Lucinabella ainsi que la Ligue contre le cancer ont été sollicitées pour proposer des noms de patientes relectrices.

Le thésaurus a été adressé aux relecteurs pour relecture du 4 mars 2019 au 15 avril 2019. Une grille de relecture a été utilisée, permettant à chaque relecteur une appréciation générale du document, de chaque question traitée et de chaque recommandation accompagnée de son (ses) arbre(s) de décision, au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). Les membres du groupe de travail ont revu les commentaires colligés afin de finaliser le document lors d'une dernière réunion. La liste des relecteurs est présentée à la fin de ce document.

DISPOSITIF DE PRÉVENTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les experts du groupe de travail ont été sollicités *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

Les principes de prévention et gestion des conflits d'intérêts sont fixés par :

- la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et autres produits de santé ;
- la charte de l'expertise sanitaire, décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ;
- l'avis du Comité de déontologie et d'éthique N°2016-02 du 9 novembre 2016 relatif à la prévention et à la gestion des conflits d'intérêts ;
- le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts en vigueur à l'Institut[12].

L'Institut s'est assuré, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts disposaient de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts, et des informations les concernant disponibles dans la base « Transparence santé »[13].

L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts, a analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise, et a tracé cette analyse. La Commission des expertises a rendu un avis motivé au président de l'INCa qui a décidé de la nomination des experts. Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTE[14].

Conformément à l'avis du Comité de déontologie et d'éthique de l'Institut, il n'a pas été demandé de déclaration d'intérêts aux parties intéressées et aux relecteurs dans le cadre de la relecture nationale du document produit par le groupe de travail.

ORGANISATION DE L'EXPERTISE

La coordination du projet a été assurée par le département Bonnes pratiques. L'intégralité de la recherche bibliographique, analyse méthodologique et synthèse des données scientifiques a été réalisée au sein de l'INCa. L'expertise scientifique a été apportée par le groupe de travail pluridisciplinaire, qui a proposé une première version des recommandations. Une relecture nationale des recommandations proposées par le groupe de travail a été assurée par un panel de relecteurs représentatifs des disciplines concernées et répartis sur l'ensemble du territoire national. Ces relecteurs ont également apprécié la lisibilité du document et la pertinence scientifique des informations présentées.

[12] http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-expertise
[13] https://www.transparence.sante.gouv.fr.
[14] Avant le 1er mars 2018 : DPI disponibles sur le site de l'INCa http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Declarations-publiques-d-interets-DPI et à partir du 1er mars 2018 sur le site DPI-SANTE https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home.

PRÉAMBULE

RAPPEL DES QUESTIONS CLINIQUES

CHAPITRE 1 : LÉSIONS HISTOLOGIQUES MALPIGHIENNES INTRAÉPITHÉLIALES DE BAS GRADE

- **Facteurs de risque :**

1) Quels sont les facteurs de risque de récidive ?

- **Modalités de surveillance :**

2) Quelles sont les performances de la colposcopie, de la cytologie et du test HPV (à ADN) en surveillance post-thérapeutique des lésions histologiques malpighiennes intraépithéliales de bas grade ?
3) Quelle est la performance du statut des marges pour la prédiction des récidives ?
4) Quel est l'intérêt du double immunomarquage et des tests HPV à ARN en surveillance ?
5) Y a-t-il un intérêt à faire du génotypage de l'HPV en préthérapeutique en vue de la surveillance post-thérapeutique ?
6) Y a-t-il une place pour l'autoprélèvement HPV en surveillance ?
7) Dans les situations où la colposcopie est indiquée, que faire si la colposcopie est non satisfaisante et/ou en cas de sténose (et HPV+) ?
8) Faut-il recommander une surveillance anale et ORL ?

- **Délais de surveillance :**

9) Quel est le délai de début de la surveillance puis à quels intervalles répéter les tests ? (pour tous les tests considérés)
10) À quel moment renvoyer vers le dépistage de routine ? Quel est le nombre d'années de validité d'un test HPV négatif ?
11) Quels sont les critères faisant indiquer une reprise chirurgicale ? En cas de surveillance, quand recommander un nouveau traitement ?
12) Quels informations et conseils donner à la patiente (intervalle entre les consultations, signes d'alerte, conduites à tenir, etc.) ?

CHAPITRE 2 : LÉSIONS HISTOLOGIQUES MALPIGHIENNES INTRAÉPITHÉLIALES DE HAUT GRADE

- **Facteurs de risque :**

13) Quels sont les facteurs de risque de récidive ?

- **Modalités de surveillance :**

14) Quelles sont les performances de la colposcopie, de la cytologie et du test HPV (à ADN) en surveillance post-thérapeutique des lésions histologiques malpighiennes intraépithéliales de haut grade ?
15) Quelle est la performance du statut des marges pour la prédiction des récidives ?
16) Quel est l'intérêt du double immunomarquage et des tests HPV à ARN en surveillance ?

17) Y a-t-il un intérêt à faire du génotypage de l'HPV en préthérapeutique en vue de la surveillance post-thérapeutique ?

18) Y a-t-il une place pour l'autoprélèvement HPV en surveillance ?

19) Dans les situations où la colposcopie est indiquée, que faire si la colposcopie est non satisfaisante et/ou en cas de sténose (et HPV+) ?

20) Faut-il recommander une surveillance anale et ORL ?

21) Doit-on surveiller le fond vaginal des patientes ayant eu une hystérectomie pour une lésion de haut grade ?

- **Délais de surveillance :**

22) Quel est le délai de début de la surveillance puis à quels intervalles répéter les tests ? (pour tous les tests considérés)

23) À quel moment renvoyer vers le dépistage de routine ? Quel est le nombre d'années de validité d'un test HPV négatif ?

24) Quels sont les critères faisant indiquer une reprise chirurgicale ? En cas de surveillance, quand recommander un nouveau traitement ?

25) Une femme traitée pour une lésion de haut grade doit-elle être suivie jusqu'à 65 ans, ou plus ? (question de la borne supérieure de l'arrêt du suivi post-thérapeutique)

26) Quels informations et conseils donner à la patiente (intervalle entre les consultations, signes d'alerte, conduites à tenir, etc.) ?

La question de la modalité de traitement d'une lésion de bas grade diagnostiquée dans le cadre de la surveillance d'une lésion de haut grade traitée a été considérée comme hors sujet car ne concernant plus vraiment la surveillance.

CHAPITRE 3 : ADÉNOCARCINOME *IN SITU* (QUAND LA PATIENTE A UN PROJET PARENTAL ET SOUHAITE PRIVILÉGIER UN TRAITEMENT CONSERVATEUR, AVEC MARGES SAINES)

- **Facteurs de risque :**

27) Quels sont les facteurs de risque de récidive ? (notamment marges de résection)

- **Modalités de surveillance :**

28) Quelles sont les performances de la colposcopie, de la cytologie et du test HPV (à ADN) en surveillance post-thérapeutique ?

29) Quelle est la performance du curetage de l'endocol réalisé lors d'une colposcopie de surveillance ?

30) Quel est l'intérêt du double immunomarquage et des tests HPV à ARN en surveillance ?

31) Y a-t-il un intérêt à faire du génotypage de l'HPV en préthérapeutique en vue de la surveillance post-thérapeutique ?

32) Y a-t-il une place pour l'autoprélèvement HPV en surveillance ?

33) Dans les situations où la colposcopie est indiquée, que faire si la colposcopie est non satisfaisante et/ou en cas de sténose (et HPV+) ?

34) Faut-il recommander une surveillance anale et ORL ?

35) Quelle est la place de l'hystérectomie après la réalisation du projet parental ?

36) Doit-on surveiller le fond vaginal post hystérectomie pour adénocarcinome *in situ* ?

- **Délais de surveillance**

37) Quel est le délai de début de la surveillance puis à quels intervalles répéter les tests ? (pour tous les tests considérés)

38) À quel moment renvoyer vers le dépistage de routine ? Quel est le nombre d'années de validité d'un test HPV négatif ?

39) Quels sont les critères pour la reprise chirurgicale ? En cas de surveillance, quand recommander un nouveau traitement ?

40) Quels informations et conseils donner à la patiente (intervalle entre les consultations, signes d'alerte, conduites à tenir, etc.) ?

Il a bien été précisé que le projet ne s'étend pas aux situations suivantes :

- lésions invasives ou micro-invasives ;
- remboursement des tests (ce n'est pas du domaine de compétence de l'INCa, ce sont les sociétés savantes qui peuvent saisir la HAS sur ce point).

DÉFINITIONS GÉNÉRALES

La définition de ce qui est considéré comme récidive est variable selon les articles (différence entre persistance / lésion résiduelle / récurrence / récidive prise en compte dans certains articles mais pas tous). Par conséquent, pour ce travail, aucune distinction n'a été faite selon le délai de détection de lésion en post-thérapeutique. Dans les argumentaires, toutes les lésions diagnostiquées après traitement ont été considérées comme une seule entité, nommée « récidive ».

Par ailleurs, pour chaque chapitre de l'argumentaire (soit chaque type de lésion traitée), les critères de sélection des études sur les définitions de l'indication de traitement et de la récidive ont été soigneusement discutés et arbitrés par le groupe de travail. Voici ci-dessous les définitions qui ont été retenues :

- **Pour le chapitre concernant les lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade :**
  - Indication de traitement = lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade, confirmée histologiquement avant traitement ou sur la pièce de résection.
    - À partir du moment où l'indication de traitement était une lésion de bas grade histologique, l'article était conservé, quel que soit le résultat de l'histologie sur pièce de résection.
    - À défaut, les études ne précisant pas l'indication de traitement mais restreignant la population aux patientes ayant une lésion de bas grade sur la pièce de conisation ont également été conservées.
  - Récidive = lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ou plus (incluant adénocarcinomes *in situ* et cancers invasifs) validée histologiquement.
- **Pour le chapitre concernant les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade :**
  - Indication de traitement = lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade, confirmée histologiquement avant traitement ou sur la pièce de résection.
    - À partir du moment où l'indication de traitement était une lésion de haut grade histologique, l'article était conservé, quel que soit le résultat de l'histologie sur pièce de résection.
    - À défaut, les études ne précisant pas l'indication de traitement mais restreignant la population aux patientes ayant une lésion de haut grade sur la pièce de conisation ont également été conservées.
  - Récidive = lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ou plus (incluant adénocarcinomes *in situ* et cancers invasifs) validée histologiquement.

- **Pour le chapitre concernant les adénocarcinomes *in situ* :**
  - Indication de traitement = adénocarcinome *in situ*, confirmé histologiquement avant traitement ou sur la pièce de résection.
    - À partir du moment où l'indication de traitement était un adénocarcinome *in situ* histologique, l'article était conservé, quel que soit le résultat de l'histologie sur pièce de résection.
    - Les articles prenant en compte des lésions malpighiennes intraépithéliales concomitantes ont pu être conservés, à condition qu'il ne s'agisse pas de cancer invasif.
    - À défaut, les études ne précisant pas l'indication de traitement mais restreignant la population aux patientes ayant un adénocarcinome *in situ* sur la pièce de conisation ont également été conservées.
  - Récidive = lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ou plus (incluant adénocarcinomes *in situ* et cancers invasifs) validée histologiquement.

Enfin, dans la suite de ce document, la mention de « test HPV » sans plus de précision, renverra à un test permettant de détecter la présence d'un HPV à haut risque soit HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 +/-66 (que le test utilisé donne la possibilité ou non de préciser les génotypes HPV haut risque détectés). Le résultat d'un test détaillant le génotypage HPV ne sera considéré que dans les parties consacrées spécifiquement à la question sur l'intérêt du génotypage.

CHAPITRE 1 : LÉSIONS MALPIGHIENNES INTRAÉPITHÉLIALES DE BAS GRADE

SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

ÉQUATION DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période 2002-2018. Trois équations, complémentaires et transversales à l'ensemble du projet (plutôt élaborées sur les critères de jugement - facteurs de risque, modalités ou délais de surveillance - que sur une entrée par pathologie initiale), ont initialement été construites et sont présentées en Annexe. Une équation complémentaire permettant de retrouver des articles récents ou non remontés avec les trois autres équations a ensuite été élaborée et est également présentée en Annexe.

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femme adulte ≥ 25 ans

Situation clinique concernée : post-traitement par résection ou destruction de lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade histologiquement confirmée

Intervention : surveillance par cytologie, test HPV à ADN ou ARN (dont autoprélèvement et génotypage), colposcopie, double immunomarquage

Types d'études retenus : méta-analyses, revues systématiques de la littérature, études prospectives ou rétrospectives, séries de cas

Critères de jugement retenus : facteurs de risque de récidive, valeurs diagnostiques intrinsèques ou extrinsèques, délais de survenue de récidive

Définition de la récidive : lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade, haut grade, AIS ou invasives validées par histologie

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Les trois équations de recherche principales ont remonté 600, 55 et 134 abstracts, certains étant présents dans plusieurs listings.

L'équation de recherche complémentaire a fait remonter 458 abstracts, dont certains sont également présents dans les listings cités ci-dessus.

Une première sélection sur la base des titres et abstracts et des critères décrits ci-dessus a été réalisée. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- Situation clinique non retenue : situation de dépistage primaire et non en post-thérapeutique
- Pathologies non retenues : « CIN » concernant le rein et non le col de l'utérus, pas de lésion ou cancer invasif
- Populations non retenues : femmes enceintes, patientes de moins de 25 ans, hommes
- Critères de jugement non retenus : persistance HPV entre pré et post-traitement sans lien avec le risque de récidive

Cette sélection a permis de retenir 253 références portant sur les lésions malpighiennes intraépithéliales de bas et/ou haut grade. Parmi elles, seules 5 portaient sur des lésions de bas grade spécifiquement. À la lecture du texte intégral de ces 5 références, une d'entre elles a été exclue car les résultats présentés étaient trop descriptifs et n'apportaient pas d'élément par rapport aux questions du projet.

Au final, 4 références sont donc incluses dans l'analyse de la littérature de ce chapitre.

SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les résultats des quatre études portant sur la surveillance après traitement de lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade [SPINILLO2016, REBOLJ2012] (NP3) [POOMTAVORN2009, ALONSO2007] (NP4) sont présentés dans le Tableau 25.

FACTEURS DE RISQUE

Deux études ont présenté des résultats sur les facteurs de risque de récidive [SPINILLO2016] (NP3) [ALONSO2007] (NP4).

D'après Spinillo *et al.*, un âge croissant était associé à une diminution du risque de récidive (lésion de haut grade) [SPINILLO2016] (NP3). En revanche, d'après Alonso *et al.*, l'âge n'était pas associé au risque de récidive (lésion de bas grade ou plus), de même que le statut des marges [ALONSO2007] (NP4).

Par ailleurs, un doublement de charge virale HPV en post-traitement était associé à une augmentation significative du risque de récidive (lésion de bas grade ou plus) [ALONSO2007] (NP4).

MODALITÉS DE SURVEILLANCE

Deux études ont présenté des résultats sur les modalités de surveillance [SPINILLO2016] (NP3) [ALONSO2007] (NP4).

Alonso *et al.* ont évalué les performances diagnostiques de la cytologie et d'un test HPV à ADN à 6 mois en post-traitement pour la détection d'une lésion de bas grade ou plus. La cytologie avait une sensibilité de 88,2 %, une spécificité de 91,4 %, une valeur prédictive positive (VPP) de 83,3 %, et une valeur prédictive négative (VPN) de 94,1 %. Le test HPV avait une sensibilité de 100 %, une spécificité de 80 %, une VPP de 70,8 %, et une VPN de 100 %. Aucun test statistique n'a été réalisé, mais les intervalles de confiance fournis, quand c'était le cas, étaient assez larges, suggérant que les potentielles différences n'étaient pas statistiquement significatives [ALONSO2007] (NP4).

Spinillo *et al.* ont, quant à eux, montré que la persistance d'une infection à HPV était associée à un sur-risque significatif de récidive (lésion de bas grade ou plus) [SPINILLO2016] (NP3).

DÉLAIS

Trois études ont fourni des éléments sur les délais de diagnostic de récidive [SPINILLO2016] (NP3) [POOMTAVORN2009, ALONSO2007] (NP4).

D'après Poomtavorn *et al.* et Alonso *et al.*, les récidives (lésion de bas grade ou plus) ont été diagnostiquées dans un délai proche du traitement :

- toutes les récidives ont eu lieu dans les 6 mois pour Poomtavorn *et al.* [POOMTAVORN2009] (NP4);
- le délai moyen au diagnostic était d'un peu moins de 9 mois dans Alonso *et al.* [ALONSO2007] (NP4).

Spinillo *et al.* ont quant à eux calculé des incidences cumulées à 1, 2 ou 3 ans [SPINILLO2016] (NP3) :

- en considérant la récidive comme une lésion de bas grade ou plus, 14,6 % d'entre elles ont été diagnostiquées dans un délai de 2 ans et 34,4 % dans un délai de 3 ans ;
- en considérant la récidive comme une lésion de haut grade, aucune n'a été diagnostiquée la première année, 2,3 % l'ont été dans les 2 ans et 5,5 % l'ont été dans les 3 ans.

Enfin, une large étude néerlandaise de linkage de registres a montré, après trois cytologies normales consécutives de suivi en post-traitement (à 6, 12 et 24 mois), que le risque de cancer cervical à 10 ans, n'était pas significativement différent après traitement d'une lésion CIN1 par rapport à une lésion CIN3 : HR=1,3 [IC95 %=0,4-3,7] [REBOLJ2012] (NP3).

CONCLUSIONS

FACTEURS DE RISQUE

Les études sur l'âge ne permettent pas de conclure, et les données de la littérature sont insuffisantes sur les autres facteurs de risque potentiels.

MODALITÉS DE SURVEILLANCE

Dans une étude, la cytologie a, pour détecter une récidive de bas grade ou plus, une sensibilité de 88,2 %, une spécificité de 91,4 %, une VPP de 83,3 %, et une VPN de 94,1 %. Le test HPV a une sensibilité de 100 %, une spécificité de 80 %, une VPP de 70,8 %, et une VPN de 100 % (NP4).

DÉLAIS

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur les délais de diagnostic de récidive de lésions de bas grade ou plus.

Le délai de diagnostic de récidive de lésion de haut grade ou plus est plus long que celui de lésion de bas grade ou plus et d'au moins 2 ans (NP3).

Par ailleurs, dans une étude, après trois cytologies normales consécutives de suivi en post-traitement, le risque de cancer cervical à 10 ans n'était pas significativement différent après traitement d'une lésion CIN1 par rapport à une lésion CIN3 (NP3).

RECOMMANDATIONS

Il est rappelé que, d'après les recommandations INCa de 2016, le traitement d'une lésion histologique malpighienne intraépithéliale de bas grade n'est proposé qu'en cas de persistance de cette lésion supérieure à 24 mois[15].

Par ailleurs, en cas de lésion histologique malpighienne intraépithéliale de bas grade retrouvée sur la pièce de conisation mais après indication de traitement pour une lésion histologique malpighienne intraépithéliale de haut grade, c'est la surveillance après traitement d'une lésion de haut grade qui sera à appliquer (Chapitre suivant).

Après traitement d'une lésion histologique malpighienne intraépithéliale de bas grade, un test HPV haut risque[16] est recommandé à 6 mois (**Grade C**) :

- si le test HPV est négatif, il est recommandé un retour au dépistage organisé selon les recommandations en vigueur (**Grade C**) ;
- si le test HPV est positif, une colposcopie avec examen de la vulve et du vagin +/- biopsie, éventuellement complétée d'un curetage de l'endocol, est recommandée **(Grade C)** :

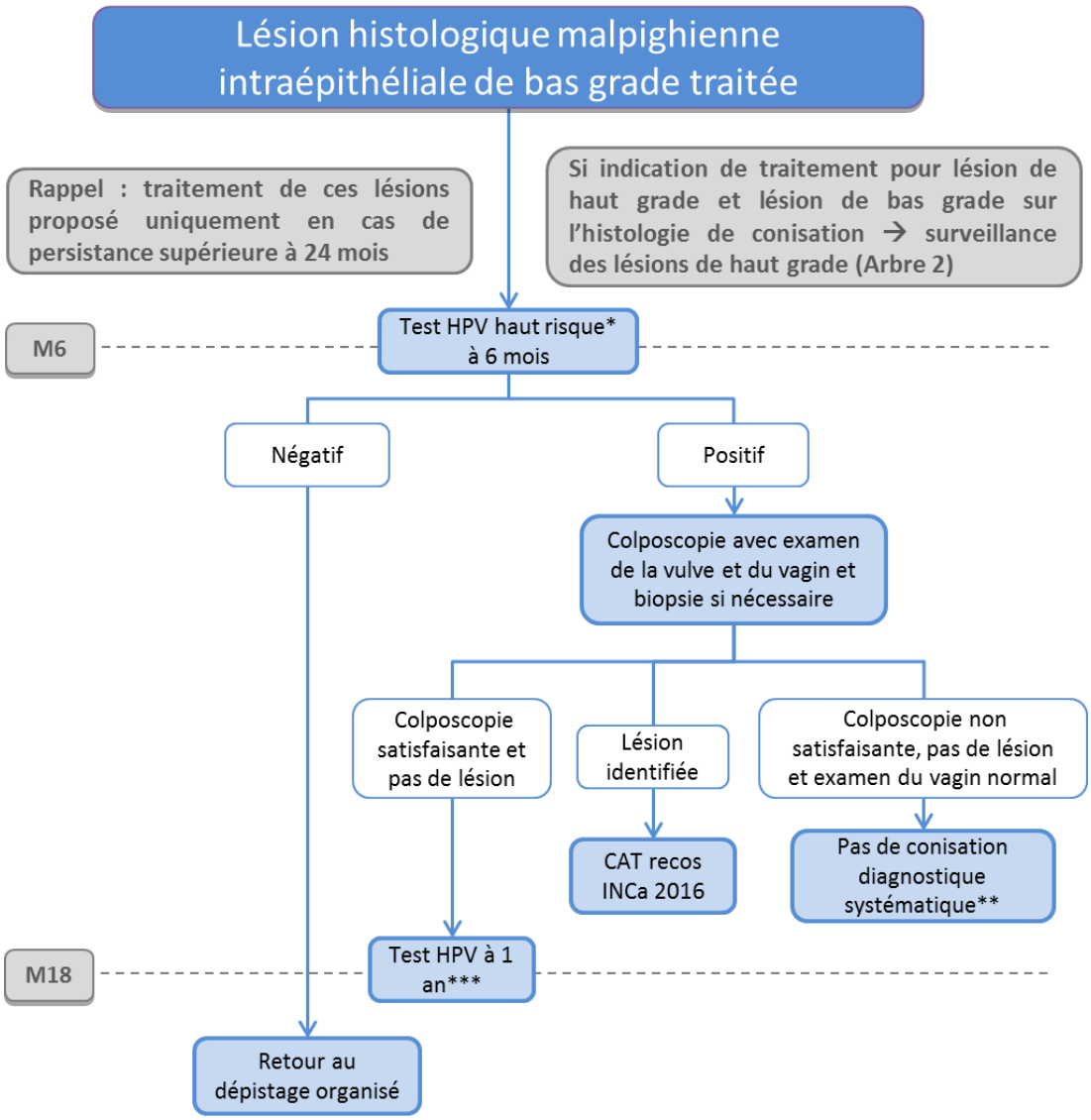
- si la colposcopie est satisfaisante et ne met pas en évidence de lésion, un test HPV à 1 an est recommandé **(Grade C)** ;
- si une lésion est mise en évidence, la conduite à tenir est celle des recommandations actuelles pour ce type de lésion (INCa 2016) ;
- si la colposcopie est non satisfaisante, sans aucune lésion identifiée et avec un examen du vagin normal, les données de la littérature ne permettent pas de recommander une attitude particulière, notamment une conisation diagnostique. Les outils existants (nouvelle colposcopie dans des conditions optimales, cytologie, curetage de l'endocol, test HPV) pourront être utilisés afin de décider de la conduite à tenir.

[15] Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Collection recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016 : https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conduite-a-tenir-devant-une-femme-ayant-une-cytologie-cervico-uterine-anormale.

[16] Test HPV haut risque réalisé dans une structure inscrite dans une démarche d'accréditation et avec un milieu de recueil de cellules et un test HPV validés.

ARBRE DE DÉCISION

ARBRE 1. SURVEILLANCE DES PATIENTES TRAITÉES POUR UNE LÉSION HISTOLOGIQUE MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE BAS GRADE



CAT = conduite à tenir

* Test HPV haut risque réalisé dans une structure inscrite dans une démarche d'accréditation et avec un milieu de recueil de cellules et un test HPV validés.

** Les données de la littérature ne permettent pas de recommander une attitude particulière, notamment une conisation diagnostique. Les outils existants (nouvelle colposcopie dans des conditions optimales, cytologie, curetage de l'endocol, test HPV) pourront être utilisés afin de décider de la conduite à tenir.

*** Si positif : colposcopie avec examen de la vulve et du vagin +/- biopsies. Si négatif : test HPV à 3 ans.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[ALONSO2007] Alonso I, Torne A, Puig-Tintore LM, Esteve R, Quinto L, Garcia S, et al. High-risk cervical epithelial neoplasia grade 1 treated by loop electrosurgical excision: follow-up and value of HPV testing. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(4):359 e1-6.

[POOMTAVORN2009] Poomtavorn Y, Suwannarurk K, Thaweekul Y, Maireang K. Cervical cytologic abnormalities of cervical intraepithelial neoplasia 1 treated with cryotherapy and expectant management during the first year follow-up period. Asian Pac J Cancer Prev. 2009;10(4):665-8.

[REBOLJ2012] Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. BMJ. 2012;345:e6855.

[SPINILLO2016] Spinillo A, Gardella B, Iacobone AD, Dominoni M, Cesari S, Alberizzi P. Outcome of Persistent Low-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Treated With Loop Electrosurgical Excision Procedure. J Low Genit Tract Dis. 2016;20(4):307-11.

CHAPITRE 2 : LÉSIONS MALPIGHIENNES INTRAÉPITHÉLIALES DE HAUT GRADE

SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

ÉQUATION DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période 2002-2018. Trois équations, complémentaires et transversales à l'ensemble du projet (plutôt élaborées sur les critères de jugement - facteurs de risque, modalités ou délais de surveillance - que sur une entrée par pathologie initiale), ont initialement été construites et sont présentées en Annexe. Une équation complémentaire permettant de retrouver des articles récents ou non remontés avec les trois autres équations a ensuite été élaborée et est également présentée en Annexe.

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femme adulte ≥ 25 ans

Situation clinique concernée : post-traitement par résection ou destruction de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade histologiquement confirmée

Intervention : surveillance par cytologie, test HPV à ADN ou ARN (dont autoprélèvement et génotypage), colposcopie, double immunomarquage

Types d'études retenus : méta-analyses, revues systématiques de la littérature, études prospectives ou rétrospectives, séries de cas

Critères de jugement retenus : facteurs de risque de récidive, valeurs diagnostiques intrinsèques ou extrinsèques, délais de survenue de récidive

Définition de la récidive : lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade, AIS ou invasives validées par histologie

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Les trois équations de recherche principales ont remonté 600, 55 et 134 abstracts, certains étant présents dans plusieurs listings.

L'équation de recherche complémentaire a fait remonter 458 abstracts, dont certains sont également présents dans les listings cités ci-dessus.

Une première sélection sur la base des titres et abstracts et des critères décrits a été réalisée. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- Situations cliniques : situation de dépistage primaire et non en post-thérapeutique
- Pathologies non retenues : « CIN » concernant le rein et non le col de l'utérus, pas de lésion ou cancer invasif
- Populations non retenues : femmes enceintes, patientes de moins de 25 ans, hommes
- Critères de jugement non retenus : persistance HPV entre pré- et post-traitement sans lien avec le risque de récidive

Cette sélection a permis de retenir 253 références portant sur les lésions malpighiennes intraépithéliales de bas et/ou haut grade. Par ailleurs, 16 références non remontées initialement par les équations de recherche ont été identifiées par les experts du groupe de travail ou dans la bibliographie des articles retenus. Ainsi, 269 références ont été retenues pour lecture du texte intégral.

Compte tenu de la quantité de littérature disponible, la période prise en compte a finalement été restreinte à la période 2008-2018, laissant de côté 50 références antérieures. Ainsi, 219 références ont été lues en texte intégral.

À la lecture du texte intégral de ces 219 références, 169 ont été exclues pour les raisons suivantes :

- Pathologies non retenues :
  - articles portant uniquement sur des lésions de bas grade ;
  - articles portant sur des lésions de bas grade ou haut grade sans distinction (définition de lésion initialement traitée ou de récidive) ;
  - articles ne considérant pas l'histologie comme référence de définition des lésions (traitement initial ou récidive).
- Situation clinique non retenue : articles se positionnant en dépistage primaire (conservés dans un premier temps pour la question du temps de validité d'un test HPV mais finalement exclus car des données de qualité étaient disponibles en post-thérapeutique)
- Types d'études non retenues : articles dont les résultats sont inclus en totalité dans des méta-analyses, par ailleurs prises en compte dans l'argumentaire, ou revues non systématiques (dans ce cas, la liste des références bibliographiques a été passée en revue afin d'éviter un oubli majeur)
- Critères de jugement non retenus : résultats présentés sans intérêt par rapport au projet (par exemple trop descriptif)

Au final, la sélection a permis de retenir 50 références dont les résultats sont détaillés ci-après. Parmi celles-ci, la méta-analyse d'Arbyn *et al.* de 2017 ne satisfaisait pas parfaitement aux critères de sélection car les indications de traitement mêlaient les lésions de haut grade essentiellement et potentiellement quelques lésions de bas grade ou adénocarcinomes *in situ*, sans que la proportion de ces lésions ne soit précisée. Cependant, les experts du groupe de travail ont jugé important de le conserver pour ce chapitre (lésions de haut grade majoritaires dans l'article) car considéré par beaucoup comme faisant référence [ARBYN2017].

Par ailleurs, la référence aux recommandations de l'INCa de 2016 a été ajoutée dans cet argumentaire afin d'argumenter certains propos sur l'influence du type de traitement [INCA2016].

Deux références ont également été ajoutées sur proposition des membres du groupe de travail sur le risque de récidive chez les femmes vaccinées ou non avant tout traitement [GARLAND2016, JOURA2012].

Enfin, la mise à jour de la littérature entre le 1er janvier 2019 et le 1er avril 2019 a permis de sélectionner un article complémentaire sur la base des mêmes critères [BYUN2018].

Au final, 54 références sont donc incluses dans l'analyse de la littérature de ce chapitre.

SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

FACTEURS DE RISQUE

Dans ce paragraphe, n'ont été conservés que les résultats des études présentant des analyses multivariées des facteurs de risque de récidive, même si les ajustements étaient variables d'une étude à l'autre. Les facteurs présentés sont ceux considérés comme pouvant avoir une pertinence clinique (les résultats des tests en prétraitement sont exclus de ce fait) et évitant une redondance avec le paragraphe sur les valeurs diagnostiques des tests (les résultats des tests en post-traitement sont donc également exclus de cette partie).

Marges de résection

L'analyse de la littérature a permis de retenir 11 études portant sur cette question dont une méta-analyse [ARBYN2017].

Le Tableau 2 présente une synthèse des résultats sur ce critère.

MARGES NON SAINES VERSUS MARGES SAINES

La plupart des études ont porté uniquement sur le statut des marges (saines *vs* non saines) sans détailler le type de marge (endocervicale ou exocervicale). Par ailleurs, il est à noter que la définition de ce qui est considéré comme une marge saine ou non n'est quasiment jamais précisée dans les articles.

D'après la méta-analyse d'Arbyn *et al.* de 2017 [ARBYN2017], le risque de récidive après traitement d'une lésion de bas grade, haut grade ou AIS était significativement plus élevé en cas de marges non saines (17,1 %) qu'en cas de marges saines (3,7 %), avec un risque relatif significatif à 4,8 [IC95 % = 3,2-7,2] (NP2).

La plupart des études individuelles, de niveau de preuve 2 à 4, ont mis en évidence des résultats similaires avec un risque significativement augmenté de récidive en cas de marges non saines par rapport aux marges saines [RUANO2015, FAMBRINI2008, BOGANI2018, CHEN2019, DELMISTRO2015, TANAKA2017]. Seules quatre études n'ont pas montré de différence significative [DEMARQUET2019, DEMELLOSILVA2014, CUELLO2018, BYUN2018], cependant deux d'entre elles ont réalisé les analyses spécifiquement selon le type de marges (paragraphe ci-dessous).

SELON LE TYPE DE MARGES

Trois études ont détaillé les résultats selon le type de marges (endocervicale ou exocervicale). Dans Arbyn *et al.*, le taux de récidive était plus élevé en cas de marges endocervicales non saines (16,3 %) qu'en cas de marges exocervicales non saines (7,2 %). Cependant, aucun test statistique n'a été réalisé [ARBYN2017] (NP2).

Les deux études individuelles ayant pris en compte ce facteur [DEMARQUET2019] (NP2), [DEMELLOSILVA2014] (NP3) sont cohérentes avec les résultats de la méta-analyse d'Arbyn *et al.* et ont par ailleurs montré que les seules marges significativement associées au risque de récidive étaient les marges endocervicales non saines (Tableau 2).

Tableau 2 : Synthèse des articles présentant des résultats sur les marges de résection comme facteur de risque de récidive

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Lésion initiale	Définition récidive	Résultats	NP
MÉTA-ANALYSE						
ARBYN2017	méta-analyse	44 446	BG + HG (+AIS)	CIN2+ cyto ou histo	échec de traitement (CIN2+ résiduel ou récurrence)	marges non saines : 17,1 % [IC95 % = 12,7-22,1] ; I^2 = 89,4 % marges saines : 3,7 % [IC95 % = 2,5-5,1] ; I^2 = 91,8 % marges non saines vs saines : RR = 4,8 [IC95 % = 3,2-7,2] ; I^2 = 84,4 % marges non saines exocervicales : 7,2 % [IC95 % = 0,0-23,6] ; I^2 = 92,3 % marges non saines endocervicales : 16,3 % [IC95 % = 5,9-29,9] ; I^2 = 88,9 % marges non saines exo et endocervicales* : 18,9 % [IC95 % = 0,0-62,9] ; I^2 = 88,5 %	2
ÉTUDES INDIVIDUELLES						
DEMARQUET2019	prospective	216	HG	HSIL histo	marges non saines vs saines : non significatif marges exocervicales non saines vs saines : non significatif marges endocervicales non saines vs saines : HR = 14,4 [IC95 % = 2,0-101,1]	2
RUANO2015	prospective	97	HG	CIN2+ histo	marges saines vs non saines : OR = 0,096 [IC95 % = 0,023-0,392]	2
FAMBRINI2008	prospective	52	HG	CIN HG histo	marges non saines vs saines : p = 0,01	2
DEMELLOSILVA2014	cas-témoins	100	HG	CIN2/3 histo	marges non saines vs saines : non significatif marges exocervicales non saines vs saines : non significatif marges endocervicales non saines vs saines : OR = 6,58 [IC95 % = 2,37-18,28]	3
BOGANI2018	rétrospective	1 503	HG	CIN2+ histo	marges non saines vs saines : HR = 26,2 [IC95 % = 14,1-48,7]	4
BYUN2018	non précisé	172	HG	CIN2+ histo	marges non saines vs saines : non significatif	4
CHEN2019	rétrospective	3 573	HG	HSIL histo	marges non saines vs saines : significatif sans détail	4
CUELLO2018	rétrospective	188	HG	CIN2+ histo	marges non saines vs saines : non significatif	4
DELMISTRO2015	rétrospective	760	HG	CIN ou VAIN histo	marges non saines vs saines : OR = 8,04 [IC95 % = 4,31-15,0]	4
TANAKA2017	rétrospective	522	HG	HSIL histo	marges non saines vs saines : HR = 13,44 [IC95 % = 5,07-46,37]	4

BG : bas grade ; HG : haut grade ; AIS : adénocarcinome *in situ* ; CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; cyto : cytologie ; histo : histologie ; HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade) ; VAIN : vaginal intraepithelial neoplasia ; OR : odds ratio ; HR : hazard ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; I^2 : test d'hétérogénéité entre les études ; NP : niveau de preuve

* : restriction aux études ayant des données spécifiquement sur le type de marges (par rapport à la première ligne de cette case)

Facteurs liés au traitement reçu

TYPE DE TRAITEMENT

L'analyse de la littérature a permis de retenir une méta-analyse [ARBYN2017] (Tableau 23). D'après les auteurs, le taux de récidive était de 6,7 % en cas de traitement par électrorésection à l'anse diathermique, de 2,2 % après conisation au bistouri froid et de 2,1 % après conisation laser. Cependant, aucun test statistique n'a été réalisé (NP2).

Une seule étude individuelle a présenté un résultat en analyse multivariée sur ce critère (dans la situation d'un traitement pour une lésion de haut grade) [BYUN2018] (Tableau 26) et n'a pas mis en évidence de différence significative de risque de récidive selon le traitement reçu (NP4).

Par ailleurs, et il est à noter que la plupart des autres études individuelles retenues ont uniquement utilisé la technique d'électrorésection à l'anse diathermique.

Enfin, dans les recommandations INCa de 2016, sur la partie concernant le choix du type de traitement en cas de lésion histologique de haut grade confirmée histologiquement, cette question avait déjà été abordée [INCA2016]. Pour ce précédent travail, les critères de sélection des études étaient différents et les études incluant les patientes traitées pour des lésions de bas ou haut grade avaient été retenues (la méta-analyse de Martin-Hirsch *et al.* de 2013 était incluse). D'après les conclusions de l'analyse de la littérature, les performances en termes de risque de récidive n'étaient pas statistiquement différentes entre traitements par résection et destruction, entre les différents types de traitement par résection et entre les différents types de traitement par destruction (NP2).

NOMBRE DE PIÈCES DE RÉSECTION

Deux études ont évalué ce facteur [TANAKA2017, DELMISTRO2015] (NP4). Elles n'ont montré aucun lien significatif entre le nombre de pièces de résection/nombre de fragments et le risque de récidive (Tableau 26).

TAILLE DE LA CONISATION

Le Tableau 3 présente une synthèse des résultats disponibles sur ce facteur de risque de récidive.

La quasi-totalité des six études, malgré la variabilité dans la définition du critère pris en compte (taille de la conisation, taille de la lésion, diamètre de la lésion, volume…), sont cohérentes et ne mettent pas en évidence d'association statistiquement significative entre la taille de la lésion/conisation et le risque de récidive. Seule une étude [YOON2014] a mis en évidence un risque plus important avec une vaporisation laser peu profonde par rapport à une vaporisation profonde ; cependant, cette étude est la seule à se baser sur un traitement par destruction (vaporisation laser), toutes les autres études se basant sur un traitement par résection (électrorésection à l'anse diathermique en l'occurrence) (NP4).

Tableau 3 : Synthèse des articles présentant des résultats sur la taille de conisation/de la lésion comme facteur de risque de récidive

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Définition récidive	Résultats	NP
DEMARQUET2019	prospective	216	HSIL histo	non significatif : dimensions de la pièce de résection (volume, épaisseur, longueur, circonférence)	2
ANG2011	cohorte	1 558	CIN2+ histo	non significatif : profondeur du traitement	2
AYHAN2016	rétrospective	115	CIN2+ histo	non significatif : diamètre de la lésion	4
DELMISTRO2015	rétrospective	760	CIN2+ (dont cancer)	non significatif : taille de la lésion	4
ZHU2015	rétrospective	238	CIN 2/3 histo	non significatif : taille de la résection	4
YOON2014	rétrospective	141	CIN 2+ histo	taille de la vaporisation (peu profonde vs profonde) : OR = 11,279 [IC95 % = 2,026-62,779]	4

HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade) ; CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; histo : histologie ; OR : odds ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NP : niveau de preuve

ANTÉCÉDENTS DE TRAITEMENT

Trois études ont pris en compte ce facteur (Tableau 26). Deux d'entre elles ont mis en évidence une augmentation significative du risque de récidive liée à un antécédent de conisation (sans précision de l'indication de cette conisation antérieure) [DEMARQUET2019] (NP2) ou de traitement par électrorésection à l'anse diathermique (sans précision de l'indication de cette conisation antérieure), spécifiquement chez des patientes traitées par vaporisation laser [YOON2014] (NP4). La troisième étude n'a pas mis en évidence de lien significatif entre un antécédent de traitement pour CIN et le risque de récidive [FAMBRINI2008] (NP2).

RÉSULTAT DU CURETAGE ENDOCERVICAL RÉALISÉ AU MOMENT DU TRAITEMENT

Quatre études ont analysé le lien entre un résultat positif de curetage endocervical réalisé au moment du traitement et le risque de récidive ; trois d'entre elles n'ont pas mis en évidence d'association significative [TORNE2013] (NP2) [AYHAN2016, ZHU2015] (NP4). En revanche, Cuello *et al.* ont montré qu'un résultat de curetage positif (CIN2+ au curetage) était associé à un risque augmenté de récidive [CUELLO2018] (NP4) (Tableau 26).

Facteurs hormonaux/sexuels

STATUT MÉNOPAUSIQUE

Deux études ont pris en compte ce facteur et aucune n'a mis en évidence d'association entre le statut ménopausique et le risque de récidive [RUANO2015] (NP2) [AYHAN2016] (NP4) (Tableau 26).

CONTRACEPTION

Deux études ont pris en compte ce facteur et aucune n'a mis en évidence d'association entre la prise de contraceptif oral et le risque de récidive [RUANO2015, FAMBRINI2008] (NP2) (Tableau 26).

UTILISATION DE PRÉSERVATIF

Dans une étude, l'utilisation de préservatif n'a pas été associée au risque de récidive [DEMELLOSILVA2014] (NP3) (Tableau 26).

ÂGE AU PREMIER RAPPORT SEXUEL

Quatre études ont pris en compte ce facteur et aucune n'a mis en évidence d'association entre l'âge au premier rapport sexuel et le risque de récidive [RUANO2015, FAMBRINI2008] (NP2) [DEMELLOSILVA2014] (NP3) [CUELLO2018] (NP4) (Tableau 26).

NOMBRE DE PARTENAIRES

Deux études ont pris en compte ce facteur et aucune n'a mis en évidence d'association entre le nombre de partenaires et le risque de récidive [DEMELLOSILVA2014] (NP3) [CUELLO2018] (NP4) (Tableau 26).

PARITÉ

Le Tableau 4 présente une synthèse des résultats des sept études ayant pris en compte ce facteur de risque de récidive.

La quasi-totalité de ces études sont concordantes, en faveur d'une absence de lien significatif entre parité et risque de récidive (NP2 à NP4). Seule l'étude de Yoon *et al.* a mis en évidence une augmentation significative de risque de récidive chez les patientes multipares par rapport aux nullipares [YOON2014] (NP4). Cependant, celle-ci est un peu particulière puisque portant sur des patientes traitées par destruction alors que l'ensemble des autres études se basaient sur une population de patientes traitées par résection.

Tableau 4 : Synthèse des articles présentant des résultats sur la parité comme facteur de risque de récidive

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Définition récidive	Résultats	NP
RUANO2015	prospective	97	CIN2+ histo	non significatif	2
FAMBRINI2008	prospective	52	CIN HG histo	non significatif	2
DEMELLOSILVA2014	cas-témoins	100	CIN2/3 histo	non significatif	3
CUELLO2018	rétrospective	188	CIN2+ histo	non significatif	4
TANAKA2017	rétrospective	522	HSIL histo	non significatif	4
AYHAN2016	rétrospective	115	CIN2+ histo	non significatif	4
YOON2014	rétrospective	141	CIN2+ histo	OR = 6,139 [IC95 % = 1,396-133,423]	4

CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade) ; histo : histologie ; OR : odds ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NP : niveau de preuve

Vaccination anti-HPV avant traitement

Deux analyses secondaires d'essais sur l'efficacité de la vaccination ont comparé les risques de récidive chez les patientes vaccinées (avant traitement) par rapport aux patientes non vaccinées [GARLAND2016, JOURA2012] (NP2) (Tableau 26). Il est à noter que ces deux études étaient particulières car portant sur des essais initialement conduits sur l'intérêt de la vaccination, et donc sur des populations très jeunes (moins de 25 ans) ne correspondant pas à la population sélectionnée dans le reste du projet. Par ailleurs les indications précises de traitement n'étaient pas spécifiées ; il était juste indiqué « conisation pour lésion cervicale ».

Dans ces deux études, les patientes vaccinées avant traitement d'une lésion cervicale avaient un risque significativement plus faible de récidive de lésion de haut grade que les patientes du bras témoin (64,9 % [IC95 % = 20,1-86,3] de réduction dans Joura *et al.* et 88,2 % [IC95 % = 14,8-99,7] d'efficacité de la vaccination dans Garland *et al.*).

Facteurs personnels

ÂGE

Le Tableau 5 présente une synthèse des résultats des 14 études ayant analysé l'effet de l'âge sur le risque de récidive.

La majorité des études n'ont observé aucune association significative entre l'âge des patientes et le risque de récidive. Sur l'ensemble des études prises en compte, seules quatre ont mis en évidence une augmentation du risque de récidive associée à un âge plus élevé [DEMARQUET2019] (NP2) [CHEN2019, TANAKA2017, ZHU2015] (NP4), bien que les seuils d'âge utilisés fussent différents selon les études.

Tableau 5 : Synthèse des articles présentant des résultats sur l'âge comme facteur de risque de récidive

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Définition récidive	Résultats	NP
DEMARQUET2019	prospective	216	HSIL histo	Âge > 38 ans *vs* plus jeune : HR = 11,9 [IC95 % = 1,6-86,0]	2
RUANO2015	prospective	97	CIN2+ histo	non significatif	2
ANG2011	cohorte	1 558	CIN2+ histo	non significatif	2
FAMBRINI2008	prospective	52	CIN HG histo	non significatif	2
DEMELLOSILVA2014	cas-témoins	100	CIN2/3 histo	non significatif	3
BOGANI2018	rétrospective	1 503	CIN2+	non significatif	4
BYUN2018	non précisé	172	CIN2+ histo	non significatif	4
CHEN2019	rétrospective	3 573	HSIL histo	Âge > 50 ans *vs* plus jeune : significatif (augmentation de risque)	4
CUELLO2018	rétrospective	188	CIN2+ histo	non significatif	4
TANAKA2017	rétrospective	522	HSIL histo	Âge > 45 ans *vs* plus jeune : HR = 3,6 [IC95 % = 1,36-10,3]	4
AYHAN2016	rétrospective	115	CIN2+ histo	non significatif	4
DELMISTRO2015	rétrospective	760	CIN2+	non significatif	4
ZHU2015	rétrospective	238	CIN 2/3 histo	Âge > 35 ans *vs* plus jeune : OR = 4,97 [IC95 % = 1,14-21,62]	4
RYU2012	rétrospective	183	CIN2+ histo	non significatif	4

CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade) ; histo : histologie ; HR : hazard ratio ; OR : odds ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NP : niveau de preuve

TABAGISME

Le Tableau 6 présente une synthèse des résultats des six études ayant analysé l'effet du tabagisme sur le risque de récidive.

La quasi-totalité des études étaient concordantes et ne montraient pas d'association significative entre le statut tabagique et le risque de récidive. Seule l'étude de De Mello Silva *et al.* [DEMELLOSILVA2014] a montré une augmentation significative de risque de récidive associée au tabagisme (NP3).

Tableau 6 : Synthèse des articles présentant des résultats sur le tabagisme comme facteur de risque de récidive

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Définition récidive	Résultats	NP
RUANO2015	prospective	97	CIN2+ histo	non significatif	2
FAMBRINI2008	prospective	52	CIN HG histo	non significatif	2
DEMELLOSILVA2014	cas-témoins	100	CIN2/3 histo	OR = 4,22 [IC95 % = 1,18-15,05]	3
CUELLO2018	rétrospective	188	CIN2+ histo	non significatif	4
TANAKA2017	rétrospective	522	HSIL histo	non significatif	4
AYHAN2016	rétrospective	115	CIN2+ histo	non significatif	4

CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade) ; histo : histologie ; OR : odds ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NP : niveau de preuve

MODALITÉS DE SURVEILLANCE

Performances absolues de chaque test

MARGES DE RÉSECTION

Seule la méta-analyse d'Arbyn *et al.* de 2017 a présenté les performances diagnostiques des marges de résection pour détecter une lésion CIN2+ cytologique ou histologique après traitement pour lésion de bas grade, haut grade ou adénocarcinome *in situ* (dans une moindre mesure) [ARBYN2017] (Tableau 23). D'après cette méta-analyse, le statut des marges de résection avait une sensibilité de 55,8 % [IC95 % = 45,8-65,5] et une spécificité de 84,4 % [IC95 % = 79,5-88,4] (NP2).

CYTOLOGIE

Le Tableau 7 présente une synthèse des onze études ayant évalué les performances diagnostiques de la cytologie pour détecter la survenue d'une récidive après traitement d'une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade. La majeure partie des études ont pris comme seuil de positivité de la cytologie le seuil ASC-US (correspondant aux cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée). Une étude n'utilisant pas la terminologie de Bethesda a pris pour seuil le BMD, pour borderline or mild dyskaryosis, qui correspond à peu près au LSIL (correspondant aux lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade) de la terminologie de Bethesda [POLMAN2017].

Les délais de réalisation de la cytologie n'ont pas été précisés dans tous les articles mais quand l'information était disponible, le délai se situait le plus souvent à 6 mois. Enfin le critère d'évaluation était la présence de CIN2+ ou CIN2/3 histologique dans la totalité des études.

Méta-analyses

Les deux méta-analyses de plus fort niveau de preuve [ARBYN2012, KOCKEN2012A] (NP2) ont calculé des sensibilités et spécificités très proches : respectivement 72 % et 84 % pour Arbyn *et al.* et 79 % et 81 % pour Kocken *et al.*. La troisième méta-analyse [ONUKI2016] (NP3) a également obtenu des résultats similaires avec une sensibilité de 74 %, une spécificité de 85 %, une VPP de 25 % et une VPN de 98 %.

Études individuelles

Plusieurs études (NP2 à NP4) sur données originales non incluses dans les méta-analyses ont également été publiées. Leurs résultats (cytologie réalisée à 6 mois du traitement environ) sont cohérents avec ceux décrits ci-dessus, avec une sensibilité variant entre 65,4 % et 83 % et une spécificité variant de 70,8 % à 95 %. Il est à noter que dans toutes les études sauf deux [POLMAN2017, RUANO2015], la spécificité était plus élevée que la sensibilité. Peut-être cela est-il dû au seuil de positivité de la cytologie différent pour la première [POLMAN2017]. Quant à l'autre étude, les intervalles de confiance n'étant pas fournis, il n'est pas certain que ces valeurs soient réellement différentes [RUANO2015]. Les VPP et VPN sont plus difficilement comparables car dépendantes de la population. La VPP variait de 6,13 % à 53,1 % et la VPN de 94,8 % à 100 %.

Analyse selon le délai de réalisation de la cytologie

Une seule étude a présenté des résultats selon le moment de la réalisation de la cytologie [TAN2013] (NP2) avec des délais à 6, 12 et 24 mois du traitement. La spécificité et la VPN étaient peu modifiées, en revanche la sensibilité et la VPP étaient variables au cours du temps sans qu'aucune tendance ne se dégage (Tableau 7). Il est à noter qu'aucune comparaison statistique des résultats obtenus aux différents délais n'a été réalisée.

Tableau 7 : Performances diagnostiques de la cytologie en post-thérapeutique de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Définition récidive	Seuil cytologie	Délai	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]	NP
MÉTA-ANALYSES										
ARBYN2012	méta-analyse	15 études	CIN2+ histo	ASC-US ?	np	72 [66-78]	84 [80-87]	-	-	2
KOCKEN2012A	méta-analyse	1 513	CIN2+ histo	ASC-US	6 mois	79 [72-85]	81 [74-86]	-	-	2
ONUKI2016	méta-analyse	5 319	CIN2+ histo	ASC-US	np	74 [68-79]	85 [83-86]	25 [22-28]	98 [97-98]	3
ÉTUDES INDIVIDUELLES										
POLMAN2017	cohorte	299	CIN2+ histo	BMD	np	82,1 [70,0-94,1]	70,8 [65,2-76,3]	29,6 [21,0-38,2]	96,3 [93,7-99,0]	2
RUANO2015	prospective	97	CIN2+ histo	ASC-US	np	100	81,7	50	100	2
CUBIE2014	linkage de base de données	1 020	CIN2+ histo	ASC-US	6 mois	83 [61-95]	95 [94-97]	29 [19-42]	100 [99-100]	2
TAN2013	np	888	CIN2+ histo	ASC-US	6 mois	78 [40-97]	94 [90-96]	30 [13-53]	99 [97-100]	2
					12 mois	43 [10-82]	94 [92-96]	8 [2-21]	99 [98-100]	
					24 mois	100 [59-100]	97 [95-98]	28 [12-49]	100 [99-100]	
TORNE2013	prospective	132	CIN2/3 histo	ASC-US	6 mois	66,7 [39,1-86,2]	78,3 [70,1-84,8]	23,5 [15,4-34,2]	95,9 [91,3-98,1]	2
GOSVIG2015A	prospective	588	CIN2+ histo	ASC-US	4-6 mois	81,0 [58,1-94,6]	85,2 [82,0-88,0]	16,8 [10,1-25,6]	99,2 [97,9-99,8]	3
CHEN2019	rétrospective	3 573	HSIL histo	ASC-US	6 mois	31,71 [29,81-33,60]	91,32 [90,18-92,46]	6,13 [5,16-7,112]	98,68 [98,22-99,14]	4
KANG2016	rétrospective	206	CIN 2/3 hito	ASC-US	np	65,4 [44,4-82,1]	91,7 [86,4-95,1]	53,1 [35,0-70,5]	94,8 [90,1-97,5]	4

CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade) ; histo : histologie ; ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance (cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée) ; BMD : borderline or mild dyskaryosis ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NP : niveau de preuve

TEST HPV

Le Tableau 8 présente une synthèse des quinze études ayant évalué les performances diagnostiques des tests HPV pour détecter la survenue d'une récidive en post-traitement de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade.

Test HPV à ADN

La majorité des articles sélectionnés ont porté sur l'évaluation de tests HPV à ADN. C'était le cas des quatre méta-analyses qui ont permis d'estimer la sensibilité d'un test HPV (HC2® ou par PCR) en post-thérapeutique dans un délai d'environ 6 mois entre 91 % et 94 % et la spécificité entre 76 % et 84 % (NP2 et NP3 selon les références). L'une d'entre elles a également évalué la VPP à 28 % et la VPN à 99 % [KOCKEN2012A] (NP3).

Onze études individuelles ont également évalué les performances des tests HPV à ADN (Tableau 8). Le délai de réalisation des tests était variable selon les études mais la plupart des tests ont été réalisés aux alentours de 6 mois après traitement. Par ailleurs, les lignes sulignées en gris sont celles correspondant au test HC2®, le plus étudié.

Sur l'ensemble des études ayant évalué les performances des tests HPV à 6 mois, les résultats sont similaires à ceux obtenus dans les méta-analyses sauf pour l'étude de Chen *et al.* [CHEN2019] (NP4). Par ailleurs, Cubie *et al.* ont évalué les performances de plusieurs trousses commerciales, dont les résultats sont similaires à ceux du test HC2®.

Tan *et al.* ont présenté les performances du test HC2® réalisé à plusieurs délais en post-thérapeutique, sans montrer de différences de résultats [TAN2013] (NP2).

Enfin, une étude a réalisé une analyse stratifiée selon l'âge des patientes [CEBALLOS2017] (NP4) (Tableau 9) et a montré une faible variabilité des performances diagnostiques selon l'âge, avec cependant une sensibilité plus élevée chez les patientes de moins de 30 ans mais une spécificité plus faible chez ces mêmes patientes par rapport à celles de plus de 30 ans. Cependant aucun test statistique n'a été réalisé pour tester ces différences.

Test HPV à ARN

Une étude a évalué la performance d'un test HPV à ARN : Aptima® HPV [CUBIE2014] (NP2) (Tableau 8). Les auteurs de cette étude ont par ailleurs évalué en même temps les performances de plusieurs tests HPV à ADN. Les performances du test HPV à ARN étaient similaires à celles des tests à ADN, avec cependant une sensibilité un peu plus faible (91 % pour le test à ARN *vs* 96 à 100 % pour les tests à ADN) et une spécificité un peu plus élevée (84 % pour le test à ARN *vs* 75 à 79 % pour les tests à ADN). Cependant aucun test statistique n'a été réalisé pour comparer ces valeurs.

Tableau 8 : Performances diagnostiques des tests HPV en post-thérapeutique de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Lésion initiale	Définition récidive	Type/nom du test	Délai	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]	NP
MÉTA-ANALYSES											
ARBYN2017	méta-analyse	18 études	BG + HG (+ AIS)	CIN2+ cyto ou histo	np	général (3 à 9 mois)	91,0 [82,3-95,5]	83,8 [77,7-88,7]	-	-	2
ARBYN2012	méta-analyse	15 études	HG	CIN2+ histo	HC2® ou PCR	np	92,9 [85,0-96,8]	81,3 [74,7-86,5]	-	-	2
KOCKEN2012A	méta-analyse	1 513	HG	CIN2+ histo	HC2® ou PCR	6 mois	92 [87-96]	76 [67-84]	-	-	2
ONUKI2016	méta-analyse	5 319	HG	CIN2+ histo	varié	np	91 [88-94]	83 [82-84]	28 [26-31]	99 [99-100]	3
					HC2®		94 [91-96]	84 [83-85]	-	-	
					PCR		92 [87-95]	81 [79-83]	-	-	
ÉTUDES INDIVIDUELLES											
POLMAN2017	cohorte	299	HG	CIN2+ histo	PCR	np	84,6 [73,3-95,9]	76,2 [71-81,3]	34,7 [25,2-44,3]	97,1 [94,7-99,4]	2
RUANO2015	prospective	97	HG	CIN2+ histo	Cobas® 4 800	np	80	92,7	66,6	96,2	
CUBIE2014	linkage de base de données	1 020	HG	CIN2+ histo	HC2® cut off 1.0	6 mois	100 [85-100]	79 [76-81]	10 [6-14]	100 [100-100]	2
					HC2® cut off 2.0		96 [78-100]	82 [80-84]	11 [7-16]	100 [99-100]	
					Cervista® HPV HR		96 [78-100]	75 [72-77]	8 [5-12]	100 [99-100]	
					Aptima® HPV (ARN)		91 [72-99]	84 [81-86]	12 [7-17]	100 [99-100]	
					Real Time HR HPV		100 [85-100]	78 [75-80]	9 [6-14]	100 [100-100]	
					Cobas® 4 800		100 [85-100]	75 [72-78]	8 [5-12]	100 [100-100]	
TAN2013	np	888	HG	CIN2+ histo	HC2®	6 mois	100 [59-100]	80 [74-85]	14 [6-26]	100 [98-100]	2
						12 mois	67 [22-96]	84 [80-86]	4 [1-11]	99 [98-100]	
						24 mois	86 [42-100]	84 [80-86]	6 [2-13]	99 [99-100]	
TORNE2013	prospective	132	HG	CIN2/3 histo	HC2®	6 mois	91,7 [64,6-98,5]	76,0 [67,9-82,5]	27,6 [21,2-35,2]	98,9 [93,3-99,8]	2
GOSVIG2015A	prospective	588	HG	CIN2+ histo	HC2®	4-6 mois	95,2 [76,2-99,9]	82,4 [79,0-85,4]	16,7 [10,5-24,6]	99,8 [98,8-100]	3
BRUHN2018	rétrospective	128	HG	CIN2+ histo	Cobas® 4 800	3 ans	83,3	69,7	11,9	98,8	4
CHEN2019	rétrospective	3 573	HG	HSIL histo	HC2®	6 mois	56,10 [54,08-58,11]	80,68 [79,08-82,28]	4,94 [4,06-5,81]	99,04 [98,64-99,43]	4
CEBALLOS2017	np	2 340	HG	CIN2+ histo	HC2®	18 mois	77,1 [69,6-83,5]	84,4 [82,5-85,6]	25,7 [21,7-29,9]	98,1 [97,4-98,7]	4

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Lésion initiale	Définition récidive	Type/nom du test	Délai	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]	NP
KANG2016	rétrospective	206	HG	CIN 2/3 histo	HC2®	np	96,2 [78,4-99,8]	90,6 [85,1-94,2]	59,5 [43,3-74,0]	99,4 [96,1-100,0]	4
					HPV DNA Chip		100,0 [84,0-100,0]	90,0 [84,4-93,8]	59,1 [43,3-73,2]	100,0 [97,1-100,0]	
JONES2011	cohorte	98	HG	CIN HG histo	Papillocheck®	6 mois	100 [34,24-100]	39,6 [30,38-49,58]	3,33 [0,9-11,4]	100 [90,8-100]	3

BG : bas grade ; HG : haut grade ; AIS : adénocarcinome *in situ* ; CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; cyto : cytologie ; histo : histologie ; HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade) ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NP : niveau de preuve

Tableau 9 : Performances diagnostiques des tests HPV en post-thérapeutique de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade et selon l'âge des patientes

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Définition récidive	Type/nom du test	Délai	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]	NP
CEBALLOS2017	np	2 340	CIN2+ histo	HC2®	général (36 mois)	77,1 [69,6-83,5]	84,4 [82,5-85,6]	25,7 [21,7-29,9]	98,1 [97,4-98,7]	4
					< 30 ans	83,6 [71,2-92,2]	80,3 [77,2-83,1]	-	-	
					≥ 30 ans	73,5 [65,6-81,9]	86,4 [84,6-88,1]	-	-	

CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; histo : histologie ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NP : niveau de preuve

COLPOSCOPIE

Aucune étude n'a présenté de résultat sur ce critère.

DOUBLE IMMUNOMARQUAGE

Une étude a évalué les performances diagnostiques du double immunomarquage p16/Ki67 en post-thérapeutique de lésions de haut grade [POLMAN2017] (NP2) (Tableau 26). Les auteurs ont mis en évidence une sensibilité de 69,2 %, une spécificité de 90,4 %, une VPP de 51,9 % et une VPN de 95,1 % pour la détection de lésions CIN2/3 histologiques.

Performances absolues de combinaisons de tests

CYTOLOGIE ET TEST HPV

Le Tableau 10 présente une synthèse des neuf études ayant évalué les performances diagnostiques de la combinaison cytologie et test HPV pour la détection d'une récidive.

Deux sont des méta-analyses [KOCKEN2012A] (NP2) [ONUKI2016] (NP3) avec des résultats concordants : une sensibilité comprise entre 92 et 95 %, une spécificité entre 67 et 76 %, une VPP de l'ordre de 20 % et une VPN de l'ordre de 99 %.

Sept études individuelles ont obtenu des résultats globalement concordants avec ceux des méta-analyses, notamment pour les études ayant évalué les performances des tests à 6 mois en post-traitement.

Tan *et al.* [TAN2013] (NP2) ont évalué les performances à différents délais de réalisation des tests en post-traitement et ont obtenu des résultats similaires selon les différents délais.

Tableau 10 : Performances diagnostiques de la combinaison cytologie et test HPV en post-thérapeutique de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Définition récidive	Seuil cytologie	Type/nom du test HPV	Délai	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]	NP
MÉTA-ANALYSES											
KOCKEN2012A	méta-analyse	1 513	CIN2+ histo	ASC-US	HC2® ou PCR	6 mois	95 [91-98]	67 [60-74]	-	-	2
ONUKI2016	méta-analyse	5 319	CIN2+ histo	ASC-US	varié	np	92 [87-96]	76 [74-78]	20 [17-23]	99 [99-1,00]	3
AUTRES ÉTUDES											
POLMAN2017	cohorte	299	CIN2+ histo	BMD	PCR	np	89,7 [80,2-99,3]	58,1 [52,1-64,1]	24,3 [17,3-31,3]	97,4 [94,9-99,9]	2
RUANO2015	prospective	97	CIN2+ histo	ASC-US	Cobas® 4 800	np	100	66	35	100	2
TAN2013	np	888	CIN2+ histo	ASC-US	HC2®	6 mois	100 [59-100]	75 [69-81]	11 [5-22]	100 [98-100]	2
						12 mois	67 [22-96]	80 [76-83]	4 [1-9]	99 [98-100]	
						24 mois	700 [59-100]	82 [78-85]	7 [3-14]	100 [99-100]	
GOSVIG2015A	prospective	588	CIN2+ histo	ASC-US	Amplicor®	4-6 mois	95,2 [76,2-99,9]	73,2 [69,3-76,8]	11,6 [7,3-17,4]	99,8 [98,7-100]	3
JONES2011	cohorte	98	CIN HG histo	ASC-US	Papillocheck®	6 mois	100 [34,24-100]	91,7 [84,41-95,72]	20 [5,7-51]	100 [95,9-100]	3
BRUHN2018	rétrospective	128	CIN2+ histo	ASC-H ?	Cobas® 4 800	6 mois	100	45,8	8,5	100	4
CHEN2019	rétrospective	3 573	HSIL histo	ASC-US	HC2®	6 mois	60,98 [59,00-62,95]	76,54 [74,82-78,26]	4,44 [3,60-5,28]	99,10 [98,71-99,48]	4

CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion (lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade) ; histo : histologie ; ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance (cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée) ; BMD : borderline or mild dyskaryosis ; ASC-H : atypical squamous cells that cannot exclude HSIL (cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'éliminer une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade) ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NP : niveau de preuve

TEST HPV ET DOUBLE IMMUNOMARQUAGE

L'étude de Polman *et al.* est la seule à avoir évalué cette combinaison [POLMAN2017] (NP2) (Tableau 26). Les auteurs ont mis en évidence une sensibilité de 87,2 %, une spécificité de 74,2 %, une VPP de 33,7 % et une VPN de 97,5 % (NP2).

MARGES ET TEST HPV

Deux études ont pris en compte la combinaison de ces deux examens : la méta-analyse d'Arbyn *et al.* [ARBYN2017] (NP2) (Tableau 23) et l'étude de Bruhn *et al.* [BRUHN2018] (NP4) (Tableau 26).

D'après Arbyn *et al.*, les sensibilité et spécificité de la combinaison marges et test HPV ont été estimées à 99,1 % [IC95 % = 94,7-100] et 57,6 % [IC95 % = 47,4-67,5] respectivement. Par ailleurs, les sensibilité et spécificité du test HPV n'étaient pas significativement différentes selon le statut des marges (sensibilité relative marges non saines *vs* marges saines = 0,94 [IC95 % = 0,86-1,02], spécificité relative marges non saines *vs* marges saines = 1,10 [IC95 % = 0,99-1,21]) [ARBYN2017] (NP2).

D'après Bruhn *et al.*, la combinaison des marges et d'un test HPV avait une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN de 100 %, 45,9 %, 8,3 % et 100 % respectivement [BRUHN2018) (NP4). Les résultats concernant la sensibilité et la spécificité étaient donc cohérents avec ceux de la méta-analyse d'Arbyn *et al*..

MARGES ET CYTOLOGIE

D'après Bruhn *et al.*, la combinaison des marges et de la cytologie avait une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN de 83,3 %, 69,2 %, 11,9 % et 98,8 % respectivement [BRUHN2018] (NP4) (Tableau 26).

MARGES ET CYTOLOGIE ET TEST HPV

D'après Bruhn *et al.*, la combinaison des marges, de la cytologie et d'un test HPV avait une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN de 83,3 %, 63,3 %, 10,2 % et 98,7 % respectivement [BRUHN2018] (NP4) (Tableau 26).

PERFORMANCES COMPARÉES

Dans ce paragraphe, n'ont été prises en compte que les études présentant des comparaisons statistiques des performances des différents tests.

MARGES VERSUS TEST HPV

Seule la méta-analyse d'Arbyn *et al.* a comparé ces performances diagnostiques [ARBYN2017] (NP2) (Tableau 23). La sensibilité des marges était significativement inférieure à celle d'un test HPV réalisé dans les 3 à 9 mois post-traitement (ratio = 0,62 [IC95 % = 0,53-0,72]), alors que les spécificités n'étaient pas statistiquement différentes (ratio = 1,01 [IC95 % = 0,97-1,06]).

TEST HPV VERSUS CYTOLOGIE

Deux méta-analyses ont comparé les performances diagnostiques de ces deux examens [KOCKEN2012A, ARBYN2012] (NP2) (Tableau 23).

Dans ces deux méta-analyses :

- la sensibilité du test HPV était significativement supérieure à celle de la cytologie : sensibilité relative = 1,15 [IC95 % = 1,06-1,25] pour Kocken *et al.* (délai à 6 mois) et 1,25 [IC95 % = 1,15-1,36] pour Arbyn *et al.* (délai non précisé) ;
- les spécificités n'étaient pas statistiquement différentes : spécificité relative = 0,95 [IC95 % = 0,88-1,02] pour Kocken *et al.* et 0,97 [IC95 % = 0,93-1,02] pour Arbyn *et al.*.

TEST HPV VERSUS DOUBLE IMMUNOMARQUAGE

Seule l'étude de Polman *et al.* a comparé les performances diagnostiques de ces deux examens [POLMAN2017] (NP2) (Tableau 26). La sensibilité et la VPN du double immunomarquage étaient significativement inférieures à celles du test HPV (sensibilité relative = 0,82 [IC95 % = 0,68-0,99] ; VPN relative : p = 0,096), alors que la spécificité et la VPP du double immunomarquage étaient plus élevées que celles du test HPV (spécificité relative = 1,19 [IC95 % = 1,12-1,26] ; VPP relative : p < 0,001).

CYTOLOGIE VERSUS DOUBLE IMMUNOMARQUAGE

Seule l'étude de Polman *et al.* a comparé les performances diagnostiques de ces deux examens [POLMAN2017] (NP2) (Tableau 26). La sensibilité et la VPN du double immunomarquage et du test HPV n'étaient pas statistiquement différentes, alors que la spécificité et la VPP du double immunomarquage étaient plus élevées que celles de la cytologie (spécificité relative = 1,28 [IC95 % = 1,19-1,37] ; VPP relative : p < 0,001).

CYTOLOGIE ET TEST HPV VERSUS TEST HPV SEUL

Seule la méta-analyse d'Arbyn *et al.* a comparé les performances diagnostiques de ces deux examens / combinaisons d'examens [ARBYN2012] (NP2) (Tableau 23). Les sensibilités n'étaient pas significativement différentes (sensibilité relative = 1,07 [IC95 % = 0,97-1,16]) mais la spécificité de la combinaison cytologie + test HPV était significativement inférieure à celle du test HPV seul cspécificité relative = 0,91 [IC95 % = 0,88-0,94]).

DOUBLE IMMUNOMARQUAGE ET TEST HPV VERSUS CYTOLOGIE ET TEST HPV

Seule l'étude de Polman *et al.* a comparé les performances diagnostiques de ces combinaisons d'examens [POLMAN2017] (NP2) (Tableau 26). La sensibilité et la VPN de ces combinaisons n'étaient pas statistiquement différentes, alors que la spécificité et la VPP de l'association double immunomarquage + test HPV étaient plus élevées que celles de l'association cytologie + test HPV (spécificité relative = 1,28 [IC95 % = 1,19-1,38] ; VPP relative : p < 0,001).

Intérêt du génotypage HPV

Quatre articles ont présenté des données de performances diagnostiques du génotypage HPV (Tableau 11). Les résultats présentés concernaient les performances diagnostiques de persistance d'HPV (même HPV détecté en pré- et post-traitement). D'après la méta-analyse d'Onuki *et al.*, la persistance du même type d'HPV avait une sensibilité de 89 %, une spécificité de 76 %, une VPP de 28 % et une VPN de 99 % pour détecter une lésion CIN2+ histologique en post-traitement [ONUKI2016] (NP3). Les résultats des études individuelles sur ces mêmes critères étaient proches sauf une sensibilité plus faible obtenue dans l'étude d'Aerssens *et al.* [AERSSENS2009] (NP2).

Les études de Kocken *et al.* [KOCKEN2011] (NP3), Kang *et al.* [KANG2016] (NP4), Bogani *et al.* [BOGANI2018] (NP4) et de Heymans *et al.* [HEYMANS2011] (NP3) ont également donné quelques résultats d'intérêt (Tableau 26).

Kocken *et al.* ont mis en évidence un risque de lésion CIN2+ à 5 ans pour les patientes infectées par un HPV non 16, 18, 31, 33 et 45 de 28,6 % [IC95 % = 10,9-56,6]. Ce risque, pour les patientes ayant un HPV persistant à 6 mois (par rapport à l'infection pré-traitement), était de 66,2 % [IC95 % = 53,6-76,9] alors qu'il était de 27,9 % [IC95 % = 13,1-49,8] pour les femmes étant infectées par un autre type HPV en post-traitement qu'en pré-traitement [KOCKEN2011] (NP3). De même, Kang *et al.* ont montré que les 26 patientes ayant un génotype persistant ont développé une récidive alors que les 10 patientes ayant développé une infection à un autre type d'HPV en post-traitement par rapport au pré-traitement n'ont pas eu de récidive [KANG2016] (NP4).

Bogani *et al.* ont également montré que le risque de récidive était 6 fois plus élevé chez les patientes ayant une persistance d'infection à HPV par rapport à celles n'en ayant pas [BOGANI2018] (NP4).

Heymans *et al.* ont enfin comparé le génotypage HPV à la cytologie et au test HPV (détection d'un HPV haut risque sans précision du génotype). Les auteurs ont mis en évidence que le génotypage avait une sensibilité et une spécificité significativement supérieures à celles de la cytologie. En revanche, le génotypage avait une sensibilité similaire et une spécificité statistiquement supérieure à celles du test HPV [HEYMANS2011] (NP3).

Tableau 11 : Performances diagnostiques du génotypage en post-thérapeutique de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Définition récidive	Seuil cytologie	Type/nom du test HPV	Délai	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]	NP
MÉTA-ANALYSES											
ONUKI2016	méta-analyse	5 319	HG	CIN2+ histo	génotypage (persistance HPV)	np	89 [82-94]	76 [75-78]	28 [24-33]	99 [98-99]	3
AUTRES ÉTUDES											
AERSSENS2009	prospective	138	BG + HG	CIN 2/3 histo	génotypage (persistance HPV INNO-LiPA)	dans les 6 mois	33,3 [11,3-64,6]	81,5 [71,8-88,6]	19,1 [6,3-42,6]	90,45 [81,4-95,4]	2
JONES2011	cohorte	98	HG	CIN HG histo	génotypage (persistance HPV HR)	6 mois	100 [34,24-100]	76,6 [67,1-84,01]	8,3 [2,3-25,9]	100 [94,9-100]	3
KANG2016	rétrospective	206	HG	CIN 2/3 histo	génotypage (persistance HPV DNA Chip)	np	100,0 [88,3-100,0]	95,6 [91,1-97,9]	76,5 [58,4-88,6]	100,0 [97,2-100,0]	4

BG : bas grade ; HG : haut grade ; CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; histo : histologie ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NP : niveau de preuve

Place de l'autoprélèvement

Aucune étude retenue ne permet de répondre précisément à la question car aucune n'a évalué les performances de l'autoprélèvement en post-thérapeutique.

Néanmoins, une référence concerne la faisabilité de l'autoprélèvement à HPV en post-thérapeutique [ANDERSSON2018] (NP3). Dans cette étude, la faisabilité de l'autoprélèvement HPV en post-thérapeutique de lésions CIN2+ a été évaluée par rapport à d'autres modalités de prélèvement et en lien avec l'autoévaluation par les patientes de leur risque de cancer du col de l'utérus et de leurs connaissances [ANDERSSON2018] (NP3) (Tableau 26). À 6 mois en post-traitement, lors d'un rendez-vous à la clinique, les patientes ont effectué leur autoprélèvement, complété un auto-questionnaire et passé un examen gynécologique. D'après cette étude, trois-quart des patientes ont estimé être capables de réaliser cet autoprélèvement à domicile avant la consultation gynécologique et plus de 85 % ont trouvé le dispositif « facile d'utilisation ». Néanmoins les patientes avaient une confiance plus élevée dans des prélèvements réalisés par des professionnels (> 80,0 % et 75 % de score élevé pour l'HPV et la cytologie avec prélèvement réalisé par un professionnel respectivement) que par autoprélèvement (54,3 % de score élevé). Les principaux critères associés à la faisabilité de l'autoprélèvement étaient la confiance (fiabilité) dans le test (OR = 9,14 [IC95 % = 5,10-16,4]), une distance à la clinique de plus de 35 km (OR = 1,94 [IC95 % = 1,01-3,74] et un score de connaissances spécifiques élevé (évalué par le questionnaire ; OR = 1,13 [IC95 % = 1,01-1,26]).

Stratégie en cas de colposcopie non satisfaisante et ou de sténose (et HPV+)

Aucun article retenu ne permet de répondre à cette question.

Surveillance anale et ORL

Deux études, basées sur des registres (Danemark pour [EBISCH2017] et Canada pour [GAUDET2014]), ont évalué les risques à long terme (14 ans de suivi médian pour [EBISCH2017] et 10,1 ans de suivi moyen pour [GAUDET2014]) de cancers ou lésions anales ainsi que de cancers ORL après diagnostic de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade. Il est à noter que dans ces deux articles, aucune mention n'est faite quant au traitement ou non des lésions initiales mais c'était probablement le cas puisque les recommandations actuelles sont très largement en faveur du traitement de ces lésions.

Les résultats de ces deux études sont présentés dans le Tableau 12. Ils ne sont pas directement comparables car :

- les statistiques calculées sont différentes ;
- la notion de cancer ORL considérée est différente dans les deux articles (seul l'oropharynx est considéré dans Ebisch *et al.* alors que tous les cancers de la tête et du cou sont pris en compte dans Gaudet *et al*.) ;
- et enfin les lésions initiales étaient potentiellement plus sévères dans Ebisch *et al.* (CIN3) que dans Gaudet *et al.* (CIN2/3).

Ebisch *et al.* ont montré une indicence de ces types de cancers, ainsi que de lésions précancéreuses anales significativement augmentées chez les patientes ayant un antécédent de CIN3 par rapport aux femmes sans antécédents [EBISCH2017] (NP2).

De même Gaudet *et al.* ont montré une incidence de cancer anal ou de la tête et du cou supérieure à l'incidence attendue de ces cancers, significative sur la période 5-9 ans après diagnostic initial pour les cancers de l'anus et sur la période 0,5-4 ans pour les cancers de la tête et du cou [GAUDET2014] (NP2).

Tableau 12 : Synthèse des études présentant des données sur le risque de cancer/lésion anale et de cancer ORL après diagnostic de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Résultats		NP
EBISCH2017	linkage de bases de données	178 036	Incidence rate ratio (IRR) cancer anal chez patientes avec antécédent CIN3 vs pas d'antécédent	IRR = 3,85 [IC95 %=2,32-6,37]	2
			IRR AIN3 chez patientes avec antécédent CIN3 vs pas d'antécédent	IRR = 6,68 [IC95 %=3,64-12,25]	
			IRR cancer de l'oropharynx chez patientes avec antécédent CIN3 vs pas d'antécédent	IRR = 5,51 [IC95 %=1,22-24,84]	
GAUDET2014	linkage de bases de données	52 320	Ratio d'incidence standardisé (SIR) cancer anal par rapport à l'incidence attendue	global : SIR=1,75 [IC95 %=0,43-4,65] délai de suivi de 0,5-4 ans : SIR=1,6 [IC95 %=0,4-4,4] délai de suivi de 5-9 ans : SIR=3,6 [IC95 %=1,5-7,3] délai de suivi de 10-14 ans : SIR=2,0 [IC95 %=0,6-5,0] délai de suivi de 15-19 ans : SIR=1,20 [IC95 %=0,2-3,8]	2
			ratio d'incidence standardisé (SIR) cancers de la tête et du cou par rapport à l'incidence attendue	SIR=0,61 [0,21-1,38] délai de suivi de 0,5-4 ans : SIR=3,0 [2,0-4,3] délai de suivi de 5-9 ans : SIR=1,5 [0,8-2,5] délai de suivi de 10-14 ans : SIR=0,2 [0,1-0,8] délai de suivi de 15-19 ans : SIR=0,21 [0,0-0,8]	

CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; AIN : anal intraepithelial neoplasia ; IRR : incidence rate ratio ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NP : niveau de preuve

Surveillance vaginale après hystérectomie

Trois études ont publié des données sur la survenue de cancer vaginal ou de lésion précancéreuse vaginale après diagnostic de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade [EBISCH2017, GAUDET2014] (NP2) ou hystérectomie pour lésion de haut grade [SCHOCKAERT2008] (NP4). Les résultats de ces études sont synthétisés dans le Tableau 13.

Comme pour le paragraphe précédent, même si les résultats ne sont pas directement comparables, le risque de cancer vaginal ou lésion précancéreuse vaginale après lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade est plus important que pour les patientes sans antécédent (IRR significatif de plus de 20, SIR significatif de plus de 6), notamment dans un délai proche du diagnostic / traitement (ratio d'incidence standardisé (SIR) le plus élevé dans un délai de 4 ans après diagnostic et délai de récidive moyen de 45 mois après hystérectomie).

Tableau 13 : Synthèse des études présentant des données sur le risque de cancer du vagin après diagnostic et/ou traitement de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Résultats		NP
EBISCH2017	linkage de bases de données	178 036	incidence rate ratio (IRR) cancer du vagin chez patientes avec antécédent CIN3 *vs* pas d'antécédent	IRR = 86,08 [IC95 % = 11,99-618,08]	2
			IRR VAIN3 chez patientes avec antécédent CIN3 *vs* pas d'antécédent	IRR = 25,65 [IC95 % = 10,50-62,69]	
GAUDET2014	linkage de bases de données	52 320	ratio d'incidence standardisé (SIR) cancer du vagin par rapport à l'incidence attendue	global : SIR = 6,65 [IC95 % = 2,97-12,80] délai de suivi de 0,5 - 4 ans : SIR = 54,2 [IC95 % = 42,2-68,4] délai de suivi de 5-9 ans : SIR = 7,4 [IC95 % = 3,5-13,8] délai de suivi de 10-14 ans : SIR = 2,1 [IC95 % = 0,4-6,5] délai de suivi de 15-19 ans : SIR = 0,48 [IC95 % = 0,0-3,8]	2
SHOCKAERT2008	rétrospective	94	taux de récidive de VAIN après hystérectomie pour CIN2+	n = 7 (7,4 %) : 3 VAIN2, 2 VAIN3 et 2 cancers vaginaux délai moyen = 45 mois, délai médian = 35 mois	4

CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; VAIN : vaginal intraepithelial neoplasia ; IRR : incidence rate ratio ; SIR : ratio d'incidence standardisé ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NP : niveau de preuve

DÉLAIS DE SURVEILLANCE

Délais de début de surveillance et intervalles de surveillance

DÉLAI D'APPARITION DE RÉCIDIVES

De nombreuses études ont précisé les délais de diagnostic de récidive. La synthèse de ces résultats est présentée dans le Tableau 14. Malgré l'hétérogénéité des études, les résultats en termes de délais moyens ou médians de détection de récidive étaient cohérents et le plus souvent compris entre 10 et 15 mois (NP2). Deux études ont cependant obtenu des délais beaucoup plus longs [ANG2011] (NP2) [LILI2018] (NP3).

Les résultats concernant les proportions de lésions diagnostiquées à différents délais sont plus difficiles à interpréter car les pourcentages ne correspondent pas tous aux mêmes comparaisons ; il s'agit parfois de la proportion parmi les lésions détectées, ou de proportion rapportée à l'ensemble de la population. Les chiffres ne sont donc pas comparables en valeur absolue. Néanmoins, dans la majorité des cas, plus de 50 % des lésions ont été diagnostiquées durant la première année de suivi (NP3).

Enfin, une étude sur le risque à long terme (plus de 25 ans) de développer un cancer cervical après « dysplasie sévère » ou « carcinome *in situ* » a mis en évidence un surrisque significatif de ces patientes par rapport aux patientes ayant eu une cytologie négative tout au long du suivi [SAND2018] (NP2).

DÉLAI DE DÉBUT DE SUIVI PAR TEST HPV OU CYTOLOGIE

Une étude a fourni des résultats de performances diagnostiques du test HPV et de la cytologie à différents délais en post-traitement [RYU2012] (NP4) (Tableau 26). Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence de performances selon le délai de réalisation du test HPV ou de la cytologie depuis le traitement ; cependant, aucun test statistique, ni intervalle de confiance ne permet de formellement l'affirmer.

Tableau 14 : Synthèse des délais de diagnostic de récidive en post-thérapeutique de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade

Identifiant	Type d'étude	Effectif	Définition récidive	Délai de diagnostic	Moyenne/médiane de délai	NP
DEMARQUET2019	prospective	216	HSIL histo	-	moyenne: 2,4 mois	2
RUANO2015	prospective	97	CIN2+ histo	4-24 mois	moyenne: 19 mois / médiane: 6 mois	2
TORNE2013	prospective	132	CIN2/3 histo	58,3 % à 6 mois, 33,3 % à 12 mois et 8,3 % à 24 mois	-	2
ANG2011	cohorte	1 558	CIN2+ histo	14-79 mois	moyenne: 48 mois	2
AERSSENS2009	prospective	138	CIN 2/3 histo	3,8-26,1 mois	moyenne: 13,8 mois ± 7,2	2
LILI2018	rétrospective sur recueil prospectif	804	CIN2/3 ou cancer invasif histo	6-235,3 mois	médiane: 46,5 mois	3
GOSVIG2015A	prospective	588	CIN2+ histo	1,8-27,3 mois	médiane: 8,4 mois	3
KOCKEN2011	cohorte	435	CIN2+ (dont cancer)	3-153 mois ; 54 % CIN2+ trouvée dans les 2 ans	médiane: 15,5 mois	3
WU2016	rétrospective	835	CIN 2/3 histo	68 % diagnostiquées durant l'année après traitement 89 % diagnostiquées dans les 2 ans après traitement	moyenne: 11,6 mois / médiane: 9 mois	4
RYU2012	rétrospective	183	CIN2+ histo	4-41 mois	moyenne: 14 mois	4
KANG2010	rétrospective	67	CIN 2/3 histo	3-58 mois	moyenne: 16,8 mois	4
YOON2014	rétrospective	141	CIN2+ histo	-	moyenne: 9,6 mois	4
ÉTUDES PARTICULIÈRES						
SAND2018	cohorte	59 464	risque de cancer cervical chez patientes avec conisation pour "dysplasie sévère" histo vs cyto- (ajusté sur l'âge et niveau d'éducation)	global : HR = 1,43 [IC95 % = 1,17-1,75] de 1 à 4 ans : HR = 1,56 [IC95 % = 1,12-2,17] de 5 à 9 ans : HR = 1,06 [IC95 % = 0,70-1,62] de 10 à 14 ans : HR = 1,28 [IC95 % = 0,79-2,10] de 15 à 19 ans : HR = 2,11 [IC95 % = 1,22-3,63] de 20 à 24 ans : HR = 1,39 [IC95 % = 0,52-3,72] ≥ 25 ans : HR = 2,68 [IC95 % = 1,11-6,47]	-	2
			risque de cancer cervical chez patientes avec conisation pour "carcinome in situ" histo vs cyto- (ajusté sur l'âge et niveau d'éducation)	global : HR = 2,64 [IC95 % = 2,22-3,14] de 1 à 4 ans : HR = 2,65 [IC95 % = 1,91-3,66] de 5 à 9 ans : HR = 3,13 [IC95 % = 2,34-4,19] de 10 à 14 ans : HR = 2,21 [IC95 % = 1,45-3,36] de 15 à 19 ans : HR = 1,79 [IC95 % = 0,96-3,33] de 20 à 24 ans : HR = 3,44 [IC95 % = 1,79-6,63] ≥ 25 ans : HR = 2,42 [IC95 % = 1,00-5,82]	-	
TANAKA2017	rétrospective	522	HSIL histo	probabilité de suivi sans lésion ultérieure pour patientes âgées avec marges non saines: à 2, 3 et 6 ans = 0,64, 0,59 et 0,39 respectivement	-	4

HG : haut grade ; CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; HR : hazard ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NP : niveau de preuve

Renvoi vers le dépistage de routine / nombre d'années de validité d'un test HPV négatif

Deux études ont publié des données répondant à la question du nombre d'années de validité d'un test HPV négatif en post-thérapeutique de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (Tableau 26) :

- Gosvig *et al.* [GOSVIG2015] (NP2) ont mis en évidence un délai de diagnostic médian de lésion CIN2+ après test HPV négatif réalisé dans les 4-6 mois après traitement de 73 mois (3-121 mois) contre 64 mois (1-129 mois) en population générale (dépistage primaire par test HPV). Par ailleurs le risque absolu de CIN2+ après test HPV négatif était de 0,65 % à 3 ans, 0,87 % à 5 ans, 2,76 % à 8 ans et 5,72 % à 10 ans. Les risques équivalents en population générale ont été estimés à 0,41 % à 3 ans, 1,03 % à 5 ans, 1,92 % à 8 ans et 2,67 % à 10 ans dans cette même étude.
- Garutti *et al.* [GARUTTI2017] (NP3) ont mis en évidence que parmi les 172 patientes traitées pour une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade et ayant eu un test HPV négatif à 6 mois en post-traitement, 15,7 % auront une colposcopie avec biopsie dans les 18-24 mois, mais aucune n'aboutira au diagnostic d'une lésion histologique de haut grade.

Critères de reprise chirurgicale

Aucun article retenu ne permet de répondre à cette question.

Âge limite de surveillance

L'étude de Strander *et al.* [STRANDER2014] (NP2) a présenté des ratios d'incidence standardisés (SIR) de cancer cervical ou vaginal, sans distinction des deux cancers, après traitement pour CIN3 et selon l'âge des patientes (Tableau 26). Les SIR étaient plus élevés à des âges élevés qu'aux âges jeunes, mais les résultats les plus intéressants sont les risques relatifs d'incidence ou décès par ces deux cancers stratifiés sur l'âge au traitement, repris dans le tableau ci-dessous (Tableau 15).

Tableau 15 : Risque relatif de diagnostic ou décès par cancer cervical ou vaginal selon l'âge au traitement des patientes pour une lésion CIN3, d'après [STRANDER2014]

Âge au diagnostic ou décès par cancer cervical ou vaginal	Risque relatif [IC95 %]	
	Âge au traitement < 40 ans	Âge au traitement ≥ 40 ans
≤ 29 ans	1,16 [0,80-1,69]	na
30-39 ans	ref	na
40-49 ans	1,30 [1,05-1,60]	ref
50-59 ans	1,60 [1,10-2,32]	1,50 [1,11-2,03]
60-69 ans	1,86 [1,07-3,23]	2,90 [2,12-3,96]
70-79 ans	1,78 [0,81-3,92]	5,48 [3,95-7,59]
≥ 80 ans	4,16 [0,92-18,83]	8,14 [5,57-11,88]

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

Ainsi, que le traitement ait été réalisé avant ou après 40 ans, le risque relatif de développer ou mourir d'un de ces deux cancers était significativement plus élevé avec un âge croissant, au moins jusqu'à la tranche d'âge 60-69 ans (par rapport à la tranche d'âge au diagnostic ou décès de 30-39 ans ou 40-49 ans), et jusqu'à la tranche d'âge ≥ 80 ans pour la strate des patientes traitées après 40 ans.

Informations et conseils à donner aux patientes

Huit études ont publié des données permettant de répondre à cette question. Les critères de sélection ont été un peu plus souples ; notamment, des études portant sur le traitement de lésion CIN (et pas forcément de haut grade) ont été conservées.

IMPACTS PSYCHOLOGIQUES ET SUR LA SEXUALITÉ DU DIAGNOSTIC OU TRAITEMENT D'UNE LÉSION PRÉCANCÉREUSE DU COL DE L'UTÉRUS

Deux revues de la littérature ont évalué les impacts psychologiques et sexuels du diagnostic de CIN [FREDERIKSEN2015] (NP3) et [CENDEJAS2015] (NP4) (Tableau 23). Il est difficile de résumer les résultats car ces revues ont essentiellement décrit les résultats des études sélectionnées ; par ailleurs, les critères évalués différaient selon les études incluses. Dans la revue de Frederiksen *et al.*, les principales conclusions étaient que le diagnostic de CIN était associé à un stress, une anxiété et une colère à court terme ; les patientes considéraient par ailleurs en général le diagnostic d'une lésion CIN aussi délétère que celui d'un cancer. Cependant le traitement des lésions n'augmentait pas les impacts psychologiques négatifs par rapport au seul diagnostic de CIN. En revanche, le traitement des lésions avait un impact négatif sur les aspects sexuels pendant au moins 2 ans (dans une seule étude cependant) [FREDERIKSEN2015] (NP3). D'après la revue de Cendejas *et al.*, toutes les études sauf une tendaient à montrer une diminution de l'intérêt et du désir sexuel ainsi que de la fréquence des rapports sexuels et une augmentation des sentiments négatifs par rapport au sexe après traitements cervicaux [CENDEJAS2015] (NP4).

Une étude individuelle [CAMPANER2013] (NP4) a également évalué l'impact d'un traitement pour CIN sur la santé psychosexuelle des patientes. Les facteurs les plus modifiés par le diagnostic ou traitement d'une lésion étaient la discussion avec leur partenaire et le changement de fréquence des rapports sexuels. En revanche, cette étude n'a pas mis en évidence de détérioration de la vie sexuelle, de changement majeur dans les habitudes des couples/familles ou de détérioration des relations de couple. Enfin, une étude observationnelle française [SADOUN2016] (NP4) a mis en évidence par auto-questionnaire administré avant et après conisation aux mêmes patientes, que la qualité de vie sexuelle des patientes était significativement augmentée après conisation par rapport à la situation avant conisation, notamment sur les aspects de pensées/désirs et de plaisir/orgasme.

Les résultats sur l'impact d'un traitement sur la vie sexuelle étaient donc contradictoires selon les études.

CONNAISSANCES DES PATIENTES

Andersson *et al.* [ANDERSSON2017] (NP3) (Tableau 26) ont évalué les connaissances des patientes sur le cancer du col, l'infection à HPV et les facteurs associés à une autoévaluation réaliste du risque de cancer. Dans cette étude, 63,7 % des patientes ont évalué leur risque ≥ 7 (sur une échelle de 10), considéré comme une évaluation réaliste par les auteurs de l'article. Les facteurs associés à cette évaluation réaliste étaient l'âge croissant, un revenu annuel croissant, le niveau d'études et les performances au questionnaire sur les connaissances (décrit dans la phrase suivante). Par ailleurs, d'après un questionnaire permettant d'évaluer les connaissances des patientes sur les HPV, les CIN et le cancer du col de l'utérus, moins de la moitié des patientes savaient qu'il existe différents types d'HPV, que cette infection peut également concerner les hommes (et pas uniquement les femmes), que l'infection à HPV touche plus particulièrement les jeunes et qu'elle peut mener à des condylomes ; 30 % des patientes considéraient leur connaissance sur l'HPV comme bonnes. Enfin, deux tiers des patientes souhaitaient avoir plus d'informations, et de manière générale plutôt auprès des professionnels que sur internet ; cependant, les patientes ayant le niveau d'éducation le plus faible ou à faibles revenus auraient plutôt privilégié la télévision ou la radio.

FACTEURS D'ADHÉSION AU SUIVI

Barken *et al.* [BARKEN2013] (NP3) (Tableau 26) ont évalué, au Danemark, l'adhésion des patientes au suivi recommandé en post-traitement pour lésion CIN. De manière générale, la proportion de patientes se conformant aux recommandations diminuait dans le temps (90 % entre 80 jours et 15 mois post-traitement, 40 % entre 45 et 60 mois et 10 % entre 105 et 120 mois). Les facteurs de risque associés à une moins bonne adhésion étaient un jeune âge et une lésion initiale CIN1 par rapport à une lésion CIN2 ou 3. Par ailleurs, les patientes suivies par un médecin généraliste avaient un meilleur taux d'adhésion que les patientes suivies à l'hôpital ou pour lesquelles la modalité de suivi n'était pas précisée.

Giannella *et al.* [GIANNELLA2015] (NP4) (Tableau 26) ont également étudié les facteurs d'adhésion au suivi, dans une étude non pensée pour cette question cependant. Aucun des facteurs étudiés n'était significativement associé à l'adhésion (âge, histologie de la pièce de résection, cytologie initiale, origine ethnique, statut des marges).

Soutter *et al.* [SOUTTER2012] (NP4) (Tableau 26) ont enfin évalué le respect des patientes aux recommandations de surveillance selon des groupes constitués en fonction de la sévérité de la lésion initiale et du délai depuis le diagnostic. Les auteurs ont montré, dans tous les groupes, des proportions similaires de patientes n'ayant pas suivi plus de 3 fois le rythme de surveillance recommandé, y compris dans les groupes de patientes traitées pour les lésions à plus haut risque. Cependant, le suivi préconisé étant plus rapproché pour les patientes traitées pour une lésion à haut risque, ces dernières avaient néanmoins eu en moyenne plus de visites que les patientes des autres groupes. Par ailleurs, le taux de respect des recommandations de surveillance était très significativement corrélé au délai écoulé depuis le traitement, et ce dans tous les groupes (dans le sens d'une compliance diminuant avec le temps).

RÉACTION DES PATIENTES À LA REMISE D'UNE BROCHURE ÉCRITE

Dyson *et al.* ont analysé les retours (par entretiens) de patientes à qui une brochure écrite sur l'HPV était remise après traitement pour CIN [DYSON2010] (NP4). Deux versions de la brochure ont été élaborées afin de la faire évoluer après les premiers retours, la brochure 2 ayant notamment apporté quelques informations sur les traitements pour CIN et sur les tests HPV, tout en simplifiant les termes médicaux utilisés. Les patientes ont manifesté un intérêt pour ce type de brochure, avec des réponses à des questions qu'elles trouvent parfois difficiles à poser ; cependant, parfois, malgré l'accompagnement par une infirmière, la brochure a pu générer de l'anxiété à la lecture et nécessiter des explications.

CONCLUSIONS

FACTEURS DE RISQUE

Marges de résection

Le risque de récidive de lésion de haut grade ou plus après traitement d'une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade est significativement augmenté en cas de marges non saines par rapport aux marges saines, avec un risque relatif de l'ordre de 4,8 (NP2). Ce surrisque est particulièrement associé aux marges endocervicales non saines et non aux marges exocervicales non saines (NP2).

Facteurs liés au traitement reçu

Le type de traitement n'est pas associé significativement au risque de récidive (NP2).

La littérature ne permet pas de conclure sur le lien entre le nombre de fragments de résection et le risque de récidive (NP4). Il faut cependant rappeler, que lorsque la conisation est faite en plusieurs fragments, les marges ne sont la plupart du temps pas interprétables.

Malgré la non-reproductibilité des mesures de la taille du conisat entre les études, celle-ci n'a pas été associée au risque de récidive (NP2).

Le risque de récidive est significativement augmenté chez les patientes ayant un antécédent de traitement (NP2).

Le résultat d'un curetage endocervical réalisé au moment de la conisation n'est pas associé au risque de récidive (NP2).

Facteurs hormonaux/sexuels

Le statut ménopausique (NP2), la prise de contraceptif oral (NP2), l'âge au premier rapport sexuel (NP2), le nombre de partenaires (NP3) et la parité (NP2) ne sont pas associés au risque de récidive.

La littérature ne permet pas de conclure sur le lien entre l'utilisation de préservatif et le risque de récidive.

Vaccination anti HPV avant traitement

Des patientes jeunes vaccinées avant traitement ont moins de risque de récidive que les patientes non vaccinées (NP2).

Âge

Les données de la littérature ne mettent pas en évidence de lien entre l'âge et le risque de récidive (NP2).

Tabagisme

Les données de la littérature ne mettent pas en évidence d'association entre tabagisme et risque de récidive (NP2).

MODALITÉS DE SURVEILLANCE

Performances absolues de chaque test

MARGES DE RÉSECTION

Le statut des marges de résection a une sensibilité de 55,8 % et une spécificité de 84,4 % pour la détection de lésions CIN2+ en post-thérapeutique (NP2).

CYTOLOGIE

La cytologie (seuil ASC-US) réalisée à 6 mois en post-traitement a une sensibilité comprise entre 72 % et 79 %, une spécificité comprise entre 81 % et 84 %, une VPP de l'ordre de 25 % à 50 % et une VPN de l'ordre de 95 % à 100 % pour la détection de lésions CIN2+ en post-thérapeutique (NP2).

TESTS HPV

Les tests HPV à ADN réalisés à 6 mois en post-traitement ont une sensibilité comprise entre 91 % et 93 %, une spécificité comprise entre 76 % et 84 %, une VPP de l'ordre de 4 % à 35 % et une VPN de l'ordre de 97 % à 100 % pour la détection de lésions CIN2+ en post-thérapeutique (NP2).

Les performances des tests HPV à ARN, évaluées dans une seule étude, sont estimées à environ 91 % pour la sensibilité, 84 % pour la spécificité, 12 % pour la VPP et 100 % pour la VPN (NP2).

COLPOSCOPIE

Il n'y a pas de littérature sur les performances de la colposcopie en surveillance de traitement de lésions malpighiennes intraépithéliale de haut grade.

DOUBLE IMMUNOMARQUAGE

Dans une étude, le double immunomarquage p16/Ki67 a une sensibilité de 69,2 %, une spécificité de 90,4 %, une VPP de 51,9 % et une VPN de 95,1 % pour la détection de lésions CIN2/3 histologiques (NP2).

Performances absolues de combinaisons de tests

CYTOLOGIE + TEST HPV

La combinaison cytologie + test HPV a une sensibilité comprise entre 92 et 95 %, une spécificité comprise entre 67 et 76 %, une VPP de l'ordre de 20 % et une VPN de l'ordre de 99 % (NP2).

TEST HPV + DOUBLE IMMUNOMARQUAGE

Dans une étude, la combinaison test HPV + double immunomarquage a une sensibilité de 87,2 %, une spécificité de 74,2 %, une VPP de 33,7 % et une VPN de 97,5 % (NP2).

TEST HPV + MARGES

La combinaison test HPV + marges de résection a une sensibilité de 99,1 % et une spécificité de 57,6 % (NP2).

CYTOLOGIE + MARGES ET CYTOLOGIE + TEST HPV + MARGES

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur les performances de ces associations d'examens.

Performances comparées

MARGES VERSUS TEST HPV

Le test HPV a une sensibilité significativement supérieure à celle des marges alors que les deux examens ont des spécificités non statistiquement différentes (NP2).

TEST HPV VERSUS CYTOLOGIE

Le test HPV a une sensibilité significativement supérieure à celle de la cytologie alors que les deux examens ont des spécificités non statistiquement différentes (NP2).

TEST HPV VERSUS DOUBLE IMMUNOMARQUAGE

Dans une étude, le test HPV a une sensibilité et une VPN significativement supérieures à celles du double immunomarquage alors que sa spécificité et sa VPP sont significativement inférieures (NP2).

CYTOLOGIE VERSUS DOUBLE IMMUNOMARQUAGE

Dans une étude, la cytologie et le double immunomarquage ont des sensibilités et VPN non statistiquement différentes alors que le double immunomarquage a une spécificité et une VPP significativement supérieures à celles de la cytologie (NP2).

CYTOLOGIE ET TEST HPV VERSUS TEST HPV SEUL

La combinaison cytologie + test HPV et le test HPV seul ont des sensibilités non statistiquement différentes alors que le test HPV seul a une spécificité significativement supérieure à celle de la combinaison de tests (NP2).

DOUBLE IMMUNOMARQUAGE + TEST HPV VERSUS CYTOLOGIE + TEST HPV

Dans une étude, les combinaisons double immunomarquage + test HPV et cytologie + test HPV ont des sensibilités et VPN non statistiquement différentes alors que la combinaison double immunomarquage + test HPV a des spécificités et VPP significativement supérieures à celles de la combinaison cytologie + test HPV (NP2).

Les performances des différents tests sont résumées dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Synthèse des conclusions de la littérature sur les performances diagnostiques des différents tests en post-thérapeutique de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade

Examen / test	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	NP
PERFORMANCES ABSOLUES DE TESTS ISOLÉS					
marges de résection	55,8	84,4	-	-	2
cytologie	72-79	81-84	25-50	95-100	2
test HPV à ADN	91-93	76-84	4-35	97-100	2
test HPV à ARN	91	84	12	100	2
colposcopie	-	-	-	-	-
double immuno	69,2	90,4	51,9	95,1	2
PERFORMANCES ABSOLUES DE COMBINAISONS DE TESTS					
cyto + HPV	92-95	67-76	20	99	2
HPV + double immuno	87,2	74,2	33,7	97,5	2
HPV + marges	99,1	57,6	-	-	2
PERFORMANCES COMPARÉES					
marges *vs* HPV	<	=	-	-	2
cyto *vs* HPV	<	=	-	-	2
double immuno *vs* HPV	<	>	>	<	2
double immuno *vs* cyto	=	>	>	=	2
cyto + HPV *vs* HPV seul	=	<	-	-	2
double immuno + HPV *vs* cyto + HPV	=	>	>	=	2

cyto : cytologie ; double immuno : double immunomarquage p16/Ki67 ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; < : performance du premier examen/test significativement inférieure à celle du deuxième ; > : performance du premier examen/test significativement supérieure à celle du deuxième ; = : performances des deux examens/tests non statistiquement différentes ; - : performances/comparaison des tests non suffisamment évaluées ; NP : niveau de preuve.

Intérêt du génotypage HPV

La persistance du même type d'HPV en post-traitement par rapport au pré-traitement a une sensibilité de 89 %, une spécificité de 76 % une VPP de 28 % et une VPN de 99 % pour détecter une récidive de lésion de haut grade (NP2).

Par ailleurs, le risque de lésion CIN2+ à 5 ans pour les patientes ayant un HPV persistant à 6 mois (par rapport à l'infection pré-traitement) est de de 66,2 % alors qu'il est d'environ 27,9 % pour les femmes étant infectées par un autre type HPV en post-traitement qu'en pré-traitement (NP3).

Enfin, dans une étude, le génotypage HPV a une sensibilité et une spécificité significativement supérieures à celles de la cytologie. Par ailleurs, il a une sensibilité similaire et une spécificité statistiquement supérieure à celles du test HPV (détection d'un HPV haut risque sans précision du génotype) (NP3).

Place de l'autoprélèvement

Aucune étude ne répond précisément à la question.

Dans une étude portant sur des patientes traitées pour lésions CIN2+, trois-quart des patientes ont estimé être capables de réaliser cet autoprélèvement à domicile avant la consultation gynécologique et plus de 85 % ont trouvé le dispositif « facile d'utilisation ». Néanmoins la confiance est plus élevée dans des prélèvements réalisés par des professionnels (> 80,0 % et 75 % de score élevé pour l'HPV et la cytologie avec prélèvement réalisé par un professionnel respectivement) que par autoprélèvement (54,3 % de score élevé). Les principaux critères associés à la faisabilité de l'autoprélèvement sont la

confiance dans le test (fiabilité), une distance à la clinique de plus de 35 km et un score de connaissances spécifiques sur les cancers élevé (NP3).

Stratégie en cas de colposcopie non satisfaisante et ou de sténose (et HPV+)

Aucun article retenu ne permet de répondre à cette question.

Surveillance anale et ORL

Le risque de cancer de l'anus, de lésion précancéreuse de l'anus et de cancers ORL est significativement augmenté chez les patientes ayant un antécédent de lésion intraépithéliale de haut grade par rapport aux femmes n'en ayant pas (NP2).

Surveillance vaginale après hystérectomie (lésion de haut grade)

Le risque de cancer vaginal ou lésion précancéreuse vaginale est significativement augmenté chez les patientes ayant un antécédent de lésion intraépithéliale de haut grade par rapport aux femmes n'en ayant pas (NP2).

DÉLAIS DE SURVEILLANCE

Délai d'apparition de récidive

Le délai moyen ou médian de diagnostic d'une récidive après traitement est compris entre 10 et 15 mois (NP2). Dans la majorité des études, plus de 50 % des lésions ont été diagnostiquées durant la première année de suivi (NP3).

Le risque à long terme (plus de 25 ans) de développer un cancer cervical après lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade est significativement supérieur à celui des patientes ayant eu une cytologie négative tout au long du suivi (NP2).

Délai de début de suivi par test HPV ou cytologie

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur les performances diagnostiques du test HPV ou de la cytologie selon son délai de réalisation en post-traitement.

Renvoi vers le dépistage de routine/nombre d'années de validité d'un test HPV négatif

Le délai de diagnostic médian de lésion CIN2+ après test HPV négatif à 4-6 mois est de 73 mois contre 64 mois en population générale (dépistage primaire par HPV). Par ailleurs, le risque absolu de CIN2+ après test HPV négatif est de 0,65 % à 3 ans, 0,87 % à 5 ans, 2,76 % à 8 ans et 5,72 % à 10 ans. Les risques équivalents en population générale sont estimés à 0,41 % à 3 ans, 1,03 % à 5 ans, 1,92 % à 8 ans et 2,67 % à 10 ans (NP2).

Critères de reprise chirurgicale

Aucun article retenu ne permet de répondre à cette question.

Âge limite de surveillance

Le risque relatif de développer ou de décéder d'un cancer cervical ou vaginal est significativement augmenté chez les patientes ayant été traitées pour une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade, et ce jusqu'à un âge avancé et quel que soit l'âge de la patiente au moment du traitement (NP2).

Informations et conseils à donner aux patientes

IMPACTS PSYCHOLOGIQUES ET SUR LA SEXUALITÉ

Le diagnostic de CIN est associé à un stress, une anxiété et une colère à court terme ; les patientes considèrent par ailleurs en général le diagnostic d'une lésion CIN aussi délétère que celui d'un cancer. Cependant le traitement des lésions n'augmente pas les impacts psychologiques négatifs par rapport au seul diagnostic (NP3).

Par ailleurs, les données de la littérature sont discordantes sur l'impact d'un traitement sur la vie sexuelle (NP4).

CONNAISSANCES DES PATIENTES

Les facteurs associés à une évaluation réaliste par les patientes de leur risque de cancer du col de l'utérus sont un âge croissant, un revenu annuel croissant, le niveau d'études et le niveau de connaissances sur les HPV, les CIN et le cancer du col de l'utérus. Moins de la moitié des patientes savent qu'il existe différents types d'HPV, que cette infection peut aussi concerner les hommes et que l'infection à HPV touche plus particulièrement les jeunes. Deux tiers des patientes souhaiteraient avoir plus d'informations plutôt auprès des professionnels, sauf les patientes ayant le niveau d'éducation le plus faible ou à faibles revenus qui privilégieraient plutôt la télévision ou la radio (NP3).

FACTEURS D'ADHÉSION AU SUIVI

L'adhésion des patientes aux recommandations de surveillance diminue dans le temps (NP3). Les facteurs de risques associés à une moins bonne adhésion sont un jeune âge, une lésion initiale de bas grade par rapport à une lésion de haut grade et un suivi à l'hôpital par rapport à un suivi par un médecin généraliste (NP3).

RÉACTION DES PATIENTES À LA REMISE D'UNE BROCHURE ÉCRITE

Dans une étude, les patientes ont apprécié la remise d'une brochure écrite, leur permettant de trouver des réponses à des questions qu'elles n'osaient pas poser. Cependant, l'accompagnement par un professionnel de santé est nécessaire compte tenu de l'anxiété de certaines patientes et des besoins d'explications (NP4).

RECOMMANDATIONS

Les patientes ayant été traitées pour une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade sont exposées à un risque de récidive et de cancers plus élevé que la population générale et doivent donc bénéficier d'un suivi adapté.

Les modalités de surveillance sont identiques quel que soit le type de traitement (destruction, résection, hystérectomie) (**Grade B**). La présence de marges positives (HSIL) n'est pas une indication de reprise chirurgicale (**Grade B**).

En effet, l'élément le plus déterminant du risque de récidive est la présence d'une infection HPV à haut risque en post-thérapeutique à 6 mois. Un test HPV haut risque[17] est donc recommandé à 6 mois (**Grade B**) :

- si le test HPV est négatif, les patientes restent plus à risque de cancer que la population générale et ne peuvent pas rentrer dans le dépistage primaire (**Grade B**) : un test HPV de contrôle est recommandé à 3 ans (**Grade B**), puis à nouveau à 3 ans si négatif (**Grade B**). Si le test HPV se positive, une colposcopie avec examen de la vulve et du vagin +/- biopsie est recommandée (**Grade B**). Une surveillance post-thérapeutique prolongée est recommandée (**Grade B**) et sans limite d'âge (**Grade C**). Les données de la littérature ne permettent pas de déterminer exactement les modalités et périodicités de la surveillance prolongée ;
- si le test HPV est positif, une colposcopie avec examen de la vulve et du vagin +/- biopsie, éventuellement complétée d'un curetage de l'endocol, est recommandée (**Grade B**) :

- si la colposcopie est satisfaisante et ne met pas en évidence de lésion, un test HPV à 1 an est recommandé (**Grade C**) ;
- si une lésion est mise en évidence, la conduite à tenir est celle des recommandations actuelles pour ce type de lésion (INCa 2016) ;
- si la colposcopie est non satisfaisante, sans aucune lésion identifiée et avec un examen du vagin normal, les données de la littérature ne permettent pas de recommander une attitude particulière, notamment une conisation diagnostique. Les outils existants (nouvelle colposcopie dans des conditions optimales, cytologie, curetage de l'endocol, test HPV) pourront être utilisés afin de décider de la conduite à tenir.

Chez les patientes HPV positives, les données actuelles ne permettent pas de proposer une attitude différente en fonction du/des génotype/s détecté/s.

Les données actuelles ne permettent pas de recommander l'utilisation de l'autoprélèvement dans cette indication.

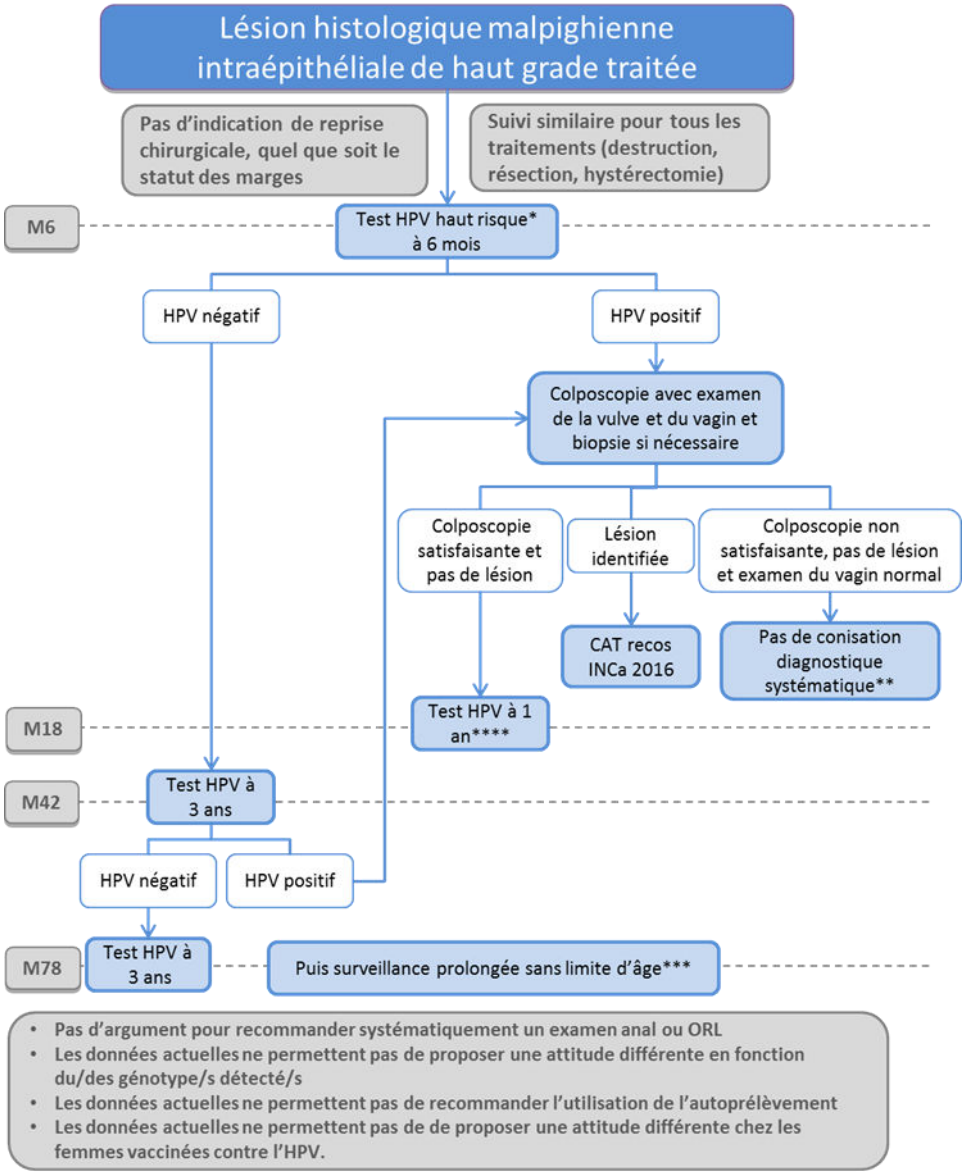
Même si ces patientes sont exposées à un risque ultérieur de cancer anal ou ORL augmenté (NP2), il n'y a pas d'étude permettant de recommander systématiquement un examen anal ou ORL.

Les données actuelles ne permettent pas de proposer une attitude différente chez les femmes vaccinées contre l'HPV.

[17] Test HPV haut risque réalisé dans une structure inscrite dans une démarche d'accréditation et avec un milieu de recueil de cellules et un test HPV validés.

ARBRE DE DÉCISION

ARBRE 2. SURVEILLANCE DES PATIENTES TRAITÉES POUR UNE LÉSION HISTOLOGIQUE MALPIGHIENNE INTRAÉPITHÉLIALE DE HAUT GRADE



CAT = conduite à tenir

* Test HPV haut risque réalisé dans une structure inscrite dans une démarche d'accréditation et avec un milieu de recueil de cellules et un test HPV validés.

** Les données de la littérature ne permettent pas de recommander une attitude particulière, notamment une conisation diagnostique. Les outils existants (nouvelle colposcopie dans des conditions optimales, cytologie, curetage de l'endocol, test HPV) pourront être utilisés afin de décider de la conduite à tenir.

*** Les données de la littérature ne permettent pas de déterminer exactement les modalités et périodicités de la surveillance prolongée.

**** Si positif : colposcopie avec examen de la vulve et du vagin +/- biopsies. Si négatif : test HPV à 3 ans.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[AERSSENS2009] Aerssens A, Claeys P, Beerens E, Garcia A, Weyers S, Van Renterghem L, et al. Prediction of recurrent disease by cytology and HPV testing after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Cytopathology. 2009;20(1):27-35.

[ANDERSSON2017] Andersson S, Belkic K, Demirbuker SS, Mints M, Ostensson E. Perceived cervical cancer risk among women treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: The importance of specific knowledge. PLoS One. 2017;12(12):e0190156.

[ANDERSSON2018] Andersson S, Belkic K, Mints M, Ostensson E. Is self-sampling to test for high-risk papillomavirus an acceptable option among women who have been treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia? PLoS One. 2018;13(6):e0199038.

[ANG2011] Ang C, Mukhopadhyay A, Burnley C, Faulkner K, Cross P, Martin-Hirsch P, et al. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. BJOG. 2011;118(6):685-92.

[ARBYN2012] Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F88-99.

[ARBYN2017] Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2017;18(12):1665-79.

[AYHAN2016] Ayhan A, Tuncer HA, Reyhan NH, Kuscu E, Dursun P. Risk factors for residual disease after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and positive surgical margins. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;201:1-6.

[BARKEN2013] Barken SS, Lynge E, Andersen ES, Rebolj M. Long-term adherence to follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: nationwide population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92(7):852-7.

[BOGANI2018] Bogani G, Tagliabue E, Ferla S, Martinelli F, Ditto A, Chiappa V, et al. Nomogram-based prediction of cervical dysplasia persistence/recurrence. Eur J Cancer Prev. 2018.

[BRUHN2018] Bruhn LV, Andersen SJ, Hariri J. HPV-testing versus HPV-cytology co-testing to predict the outcome after conization. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;97(6):758-65.

[BYUN2018] Byun JM, Jeong DH, Kim YN, Jung EJ, Lee KB, Sung MS, et al. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Medicine (Baltimore). 2018;97(51):e13606.

[CAMPANER2013] Campaner AB, Vespa Junior N, Giraldo PC, Leal Passos MR. Adverse Psychosexual Impact Related to the Treatment of Genital Warts and Cervical Intraepithelial Neoplasia. J Sex Transm Dis. 2013;2013:264093.

[CEBALLOS2017] Ceballos KM, Lee M, Cook DA, Smith LW, Gondara L, Krajden M, et al. Post-Loop Electrosurgical Excision Procedure High-Risk Human Papillomavirus Testing as a Test of Cure: The British Columbia Experience. J Low Genit Tract Dis. 2017;21(4):284-8.

[CENDEJAS2015] Cendejas BR, Smith-McCune KK, Khan MJ. Does treatment for cervical and vulvar dysplasia impact women's sexual health? Am J Obstet Gynecol. 2015;212(3):291-7.

[CHEN2019] Chen L, Liu L, Tao X, Guo L, Zhang H, Sui L. Risk Factor Analysis of Persistent High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion After Loop Electrosurgical Excision Procedure Conization. J Low Genit Tract Dis. 2019; 23(1):24-7.

[CUBIE2014] Cubie HA, Canham M, Moore C, Pedraza J, Graham C, Cuschieri K. Evaluation of commercial HPV assays in the context of post-treatment follow-up: Scottish Test of Cure Study (STOCS-H). J Clin Pathol. 2014;67(6):458-63.

[CUELLO2018] Cuello MA, Espinosa ME, Orlandini EJ, Hwang DY. The value of endocervical curettage during loop electrosurgical excision procedures in predicting persistent/recurrent preinvasive cervical disease. Int J Gynaecol Obstet. 2018;141(3):337-43.

[DELMISTRO2015] Del Mistro A, Matteucci M, Insacco EA, Onnis G, Da Re F, Baboci L, et al. Long-Term Clinical Outcome after Treatment for High-Grade Cervical Lesions: A Retrospective Monoinstitutional Cohort Study. Biomed Res Int. 2015;2015:984528.

[DEMARQUET2019] Demarquet E, Mancini J, Preaubert L, Gondry J, Chevreau J, Lamblin G, et al. Risk Factors of Post-Large Loop Excision of the Transformation Zone Recurrent High-Grade Cervical Intraepithelial Lesion: A Prospective Cohort Study. J Low Genit Tract Dis. 2019;23(1):18-23.

[DEMELLOSILVA2014] de Mello Silva MV, Coutinho IC, de Andrade Heraclio S, Fittipaldi HM, Jr., Katz L. Factors associated with the persistence/recurrence of CIN2/3 in women submitted to loop electrosurgical excision procedure in a teaching hospital in northeastern Brazil: a case-control study. J Low Genit Tract Dis. 2014; 18(4):286-90.

[DYSON2010] Dyson S, Pitts M, Lyons A, Mullins R. Providing high quality information about human papillomavirus for women after treatment for high-grade cervical dysplasia. Sex Health. 2010;7(1):49-54.

[EBISCH2017] Ebisch RMF, Rutten DWE, IntHout J, Melchers WJG, Massuger L, Bulten J, et al. Long-Lasting Increased Risk of Human Papillomavirus-Related Carcinomas and Premalignancies After Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3: A Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol. 2017;35(22):2542-50.

[FAMBRINI2008] Fambrini M, Penna C, Pieralli A, Bussani C, Fallani MG, Andersson KL, et al. PCR detection rates of high risk human papillomavirus DNA in paired self-collected urine and cervical scrapes after laser CO2 conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol. 2008;109(1):59-64.

[FREDERIKSEN2015] Frederiksen ME, Njor S, Lynge E, Rebolj M. Psychological effects of diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. Sex Transm Infect. 2015;91(4):248-56.

[GARLAND2016] Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmeron J, Chow SN, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. Int J Cancer. 2016;139(12):2812-26.

[GARUTTI2017] Garutti P, Borghi C, Bedoni C, Bonaccorsi G, Greco P, Tognon M, et al. HPV-based strategy in follow-up of patients treated for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia: 5-year results in a public health surveillance setting. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;210:236-41.

[GAUDET2014] Gaudet M, Hamm J, Aquino-Parsons C. Incidence of ano-genital and head and neck malignancies in women with a previous diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol. 2014;134(3):523-6.

[GIANNELLA2015] Giannella L, Mfuta K, Gardini G, Rubino T, Fodero C, Prandi S. High-grade CIN on cervical biopsy and predictors of the subsequent cone histology results in women undergoing immediate conization. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;186:68-74.

[GOSVIG2015] Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Frederiksen K, Iftner A, et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. Int J Cancer. 2015;137(12):2927-33.

[GOSVIG2015A] Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Madsen EM, et al. Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94(4):405-11.

[HEYMANS2011] Heymans J, Benoy IH, Poppe W, Depuydt CE. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. Int J Cancer. 2011;129(4):903-9.

[INCA2016] Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Collection recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016.

[JONES2011] Jones J, Saleem A, Rai N, Shylasree TS, Ashman S, Gregory K, et al. Human Papillomavirus genotype testing combined with cytology as a 'test of cure' post treatment: the importance of a persistent viral infection. J Clin Virol. 2011;52(2):88-92.

[JOURA2012] Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. BMJ. 2012;344:e1401.

[KANG2010] Kang WD, Oh MJ, Kim SM, Nam JH, Park CS, Choi HS. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(1):72 e1-6.

[KANG2016] Kang WD, Kim SM. Human papillomavirus genotyping as a reliable prognostic marker of recurrence after loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3) especially in postmenopausal women. Menopause. 2016;23(1):81-6.

[KOCKEN2011] Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. Lancet Oncol. 2011;12(5):441-50.

[KOCKEN2012A] Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2012;125(2):500-7.

[LILI2018] Lili E, Chatzistamatiou K, Kalpaktsidou-Vakiani A, Moysiadis T, Agorastos T. Low recurrence rate of high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful excision and routine colposcopy during follow-up. Medicine (Baltimore). 2018;97(4):e9719.

[ONUKI2016] Onuki M, Matsumoto K, Sakurai M, Ochi H, Minaguchi T, Satoh T, et al. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis. J Gynecol Oncol. 2016;27(1):e3.

[POLMAN2017] Polman NJ, Uijterwaal MH, Witte BI, Berkhof J, van Kemenade FJ, Spruijt JW, et al. Good performance of p16/ki-67 dual-stained cytology for surveillance of women treated for high-grade CIN. Int J Cancer. 2017;140(2):423-30.

[RUANO2015] Ruano Y, Torrents M, Ferrer FJ. Human papillomavirus combined with cytology and margin status identifies patients at risk for recurrence after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Eur J Gynaecol Oncol. 2015;36(3):245-51.

[RYU2012] Ryu A, Nam K, Kwak J, Kim J, Jeon S. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. J Gynecol Oncol. 2012;23(4):217-25.

[SADOUN2016] Sadoun C, Ohannessian A, Carcopino X, Mauviel F, Boubli L, Agostini A. [Impact of the loop electrosurgical excision procedure for cervical dysplasia on sexual function]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016;45(2):120-3.

[SAND2018] Sand FL, Frederiksen K, Munk C, Jensen SM, Kjaer SK. Long-term risk of cervical cancer following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3-A Danish nationwide cohort study. Int J Cancer. 2018;142(9):1759-66.

[SCHOCKAERT2008] Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Verguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(2):113 e1-5.

[SOUTTER2012] Soutter WP, Moss B, Perryman K, Kyrgiou M, Papakonstantinou K, Ghaem-Maghami S. Long-term compliance with follow-up after treatment for cervical intra-epithelial neoplasia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91(9):1103-8.

[STRANDER2014] Strander B, Hallgren J, Sparen P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. BMJ. 2014;348:f7361.

[TAN2013] Tan JH, Garland SM, Tabrizi SN, Moore EE, Danielewski JA, Quinn MA. Hybrid Capture II testing for high-risk human papillomavirus DNA in the follow-up of women treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. J Low Genit Tract Dis. 2013;17(3):308-14.

[TANAKA2017] Tanaka Y, Ueda Y, Kakuda M, Kubota S, Matsuzaki S, Iwamiya T, et al. Predictors for recurrent/persistent high-grade intraepithelial lesions and cervical stenosis after therapeutic conization: a retrospective analysis of 522 cases. Int J Clin Oncol. 2017;22(5):921-6.

[TORNE2013] Torne A, Fuste P, Rodriguez-Carunchio L, Alonso I, del Pino M, Nonell R, et al. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: a pilot study. BJOG. 2013;120(4):392-9.

[WU2016] Wu J, Jia Y, Luo M, Duan Z. Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. Gynecol Obstet Invest. 2016;81(4):296-301.

[YOON2014] Yoon BS, Seong SJ, Song T, Kim ML, Kim MK. Risk factors for treatment failure of CO2 laser vaporization in cervical intraepithelial neoplasia 2. Arch Gynecol Obstet. 2014;290(1):115-9.

[ZHU2015] Zhu M, He Y, Baak JP, Zhou X, Qu Y, Sui L, et al. Factors that influence persistence or recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion with positive margins after the loop electrosurgical excision procedure: a retrospective study. BMC Cancer. 2015;15:744.

CHAPITRE 3 : ADÉNOCARCINOMES *IN SITU*

En préambule à ce chapitre, il est rappelé que, d'après les recommandations INCa de 2016, le traitement de référence des patientes présentant un adénocarcinome *in situ* est l'hystérectomie totale. La surveillance n'est qu'une option qui peut être proposée aux patientes dans certaines conditions[18].

[18] Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, collection Recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016 : https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conduite-a-tenir-devant-une-femme-ayant-une-cytologie-cervico-uterine-anormale.

SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

ÉQUATION DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période 2002-2018. Trois équations, complémentaires et transversales à l'ensemble du projet (plutôt élaborées sur les critères de jugement - facteurs de risque, modalités ou délais de surveillance - que sur une entrée par pathologie initiale), ont initialement été construites et sont présentées en Annexe. Une équation complémentaire permettant de retrouver des articles récents ou non remontés avec les autres équations a ensuite été élaborée et est également présentée en Annexe.

CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Population : femme adulte ≥ 25 ans

Situation clinique concernée : patientes ayant eu un traitement conservateur pour un adénocarcinome *in situ* (AIS) histologiquement confirmé (identifié avant ou sur la pièce de résection) ; possibilité de lésion malpighienne intraépithéliale concomitante

Interventions : surveillance par cytologie, test HPV à ADN ou ARN (dont autoprélèvement et génotypage), colposcopie, double immunomarquage

Types d'études retenus : méta-analyses, revues systématiques de la littérature, études prospectives ou rétrospectives, séries de cas

Critères de jugement retenus : facteurs de risque de récidive, valeurs diagnostiques intrinsèques ou extrinsèques, délais de survenue de récidive

Définition de la récidive : lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade, AIS ou invasives validées par histologie

RÉSULTATS DE LA SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

Les trois équations de recherche principales ont remonté 600, 55 et 134 abstracts, certains étant présents dans plusieurs listings.

L'équation de recherche complémentaire a fait remonter 63 abstracts, dont certains sont également présents dans les listings cités ci-dessus.

Une première sélection sur la base des titres et abstracts et des critères décrits a été réalisée. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- situation clinique non retenue : situation de dépistage primaire et non en post-thérapeutique ;
- pathologies non retenues : pas d'AIS, pas de lésion ou cancer invasif ;
- populations non retenues : femmes enceintes, patientes de moins de 25 ans, hommes ;
- critères de jugement non retenus : persistance HPV entre pré- et post-traitement sans lien avec le risque de récidive.

Cette sélection a permis de retenir 37 références portant sur des patientes traitées par conisation avec un AIS sur la pièce de résection.

À la lecture du texte intégral de ces 37 références, 15 ont été exclues pour les raisons suivantes :

- Pathologie non retenue : proportion importante de patientes pouvant présenter une lésion invasive concomitante à l'AIS, AIS non confirmé histologiquement
- Situation clinique non retenue : patiente sans véritable suivi après la conisation

Au final, 22 références ont été conservées pour la rédaction du document.

SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Il est à noter que la plupart des études sont d'assez faible niveau de preuve. Il s'agit pour beaucoup d'études rétrospectives portant sur un nombre de cas limités. Par ailleurs, la plupart des articles sont uniquement descriptifs du suivi des patientes traitées.

La totalité des études se sont basées sur des patientes ayant eu un traitement par résection.

Les tableaux d'évidence des études retenues sont présentés en Annexe, dans les Tableau 24 et Tableau 27.

FACTEURS DE RISQUE

Marges de résection

L'analyse de la littérature a permis de retenir 5 études portant sur cette question dont 2 méta-analyses [BAALBERGEN2014, SALANI2009].

Le Tableau 17 présente une synthèse des résultats sur ce facteur de risque de récidive.

MARGES NON SAINES VERSUS MARGES SAINES

La méta-analyse de Baalbergen *et al.* de 2014 [BAALBERGEN2014] est de faible qualité méthodologique mais présente l'intérêt de regrouper les données publiées sur ce sujet depuis le milieu des années 60 (NP4). D'après cette méta-analyse, le risque de récidive était plus élevé en cas de marges non saines qu'en cas de marges saines (quelle que soit la situation dans laquelle on se place), bien qu'aucun test statistique n'ait été effectué. Les résultats de la méta-analyse de Salani *et al.*, plus ancienne, étaient concordants ; des tests statistiques ont mis en évidence une différence de risque statistiquement significative. Ces résultats étaient également concordants avec ceux de deux études individuelles [COSTA2007, MUNRO2017] (NP3). L'étude de Munro *et al.* de 2017 sur une population de femmes traitées pour une indication de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade a également montré que cette différence était statistiquement significative. Seule la dernière étude a suggéré un résultat non significatif [MUNRO2015] (NP3).

Par ailleurs, une étude sur 29 patientes a fourni une estimation des performances diagnostiques du statut des marges pour détecter une récidive d'AIS avec une VPP de 47 % et une VPN de 57 % [LEA2002] (NP4) (Tableau 27).

SELON LE TYPE DE MARGES

Aucune étude n'a présenté de résultat selon ce facteur.

Tableau 17 : Association entre statut des marges de résection et risque de récidive après conisation d'un AIS

identifiant	type d'étude	effectif	définition récidive	résultats		NP
MÉTA-ANALYSE						
BAALBERGEN2014	méta-analyse	2 125	AIS, CIN ou cancer	taux AIS, CIN ou cancer résiduel sur 35 études (n = 2 125)	75/454 (16,5 %) avec marges saines 252/511 (49,3 %) avec marges non saines	4
				taux lésion invasive en résiduel (13 études)	3/454 (0,7 %) avec marges saines 30/511 (5,9 %) avec marges non saines	
				taux de récurrence AIS ou cancer sur 36 études (n = 1 277)	64/1 277 (5 %) 26/870 (3 %) avec marges saines 23/135 (17 %) avec marges non saines	
				taux de récurrence cancer sur 36 études (n = 1 277)	17/1 277 (1,3 %) 4/870 (0,5 %) avec marges saines 5/135 (3,7 %) avec marges non saines	
SALANI2009	méta-analyse	1 278	AIS ou cancer	taux de lésion résiduelle sur la seconde conisation	en fonction statut marges : risque = 4 [IC95 % = 2,62-6,33], p < 0,001 54/266 (20,3 %) AIS chez patientes marges saines sur conisation initiale 180/341 (52,8 %) AIS chez patientes marges non saines sur conisation initiale	4
				taux de récidive	en fonction statut marges : risque = 2,5 [IC95 % = 1,05-6,22], p < 0,001 15/573 (2,6 %) marges saines 19/98 (19,4 %) marges non saines	
ÉTUDES INDIVIDUELLES						
COSTA2007	prospective	42	CIN 2/3, AIS ou cancer	taux de récidive	Global : 40,4 % ; marges saines : 19 % ; marges non saines : 65 %	3
MUNRO2017	registres	298	AIS ou cancer	facteur de risque	marges non saines vs saines : HR = 3,4 [IC95 % = 1,4-7,8]	3
MUNRO2015	registres	338	CIN2/3 ou AIS ou cancer	facteur de risque	non significatif	3

AIS : adénocarcinome *in situ* ; CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; HR : hazard ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NP : niveau de preuve

Facteurs liés au traitement reçu

TYPE DE TRAITEMENT

L'analyse de la littérature a permis de retenir trois études portant sur cette question dont une méta-analyse [JIANG2017]. Le Tableau 18 présente une synthèse des résultats de ces 3 études.

Les résultats sont concordants et ont mis en évidence que le type de conisation n'était pas associé au risque de récidive.

Tableau 18 : Association entre type de traitement reçu et risque de récidive après conisation d'un AIS

identifiant	type d'étude	effectif	définition récidive	résultats		NP
MÉTA-ANALYSE						
JIANG2017	méta-analyse	1 559	AIS ou cancer	taux de maladie résiduelle (4 études)	17/186 (9,1 %) après anse diathermique *vs* 39/350 (11 %) après bistouri froid ; p = 0,95 si marges non saines : 17/61 (28 %) anse diathermique *vs* 36/94 (38 %) bistouri froid ; p = 0,18 si marges saines : taux plus faible mais différence non significative	4
				taux de récidive (5 études)	10/142 (7 %) anse diathermique *vs* 10/177 (5,6 %) bistouri froid ; p = 0,79 ; hétérogénéité non significative	
ÉTUDES INDIVIDUELLES						
MUNRO2017	registres	298	AIS ou cancer	facteur de risque	non significatif	3
MUNRO2017A	registres	360	AIS ou cancer	facteur de risque	non significatif	3

AIS : adénocarcinome *in situ* ; NP : niveau de preuve

NOMBRE DE PIÈCES DE RÉSECTION

D'après les études de Munro *et al.*, le nombre de fragments de résection n'était pas associé au risque de récidive [MUNRO2015, MUNRO2017, MUNRO2017A] (NP3) (Tableau 27).

TAILLE DE LA CONISATION

Quatre études ont présenté des données selon ce critère [MUNRO2015, MUNRO2017, MUNRO2017A] (NP3) [COSTA2012] (NP4), dont trois issues de la même population d'origine mais chacune sur la base d'une sélection un peu différente [MUNRO2015, MUNRO2017, MUNRO2017A] (NP3).

Ces quatre études sont concordantes et n'ont pas mis en évidence d'association significative entre le volume de conisation [COSTA2012] (NP4) ou la taille du cône [MUNRO2015, MUNRO2017, MUNRO2017A] (NP3) et le risque de récidive. Seule une étude de Munro *et al.* de 2017, basée sur des patientes traitées initialement pour une indication de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade, a mis en évidence une association significative entre la taille de la lésion et le risque de récidive (mais pas avec la taille du cône) [MUNRO2017A] (NP3).

RÉSULTAT DU CURETAGE DE L'ENDOCOL RÉALISÉ AU MOMENT DU TRAITEMENT

Plusieurs études ont décrit le devenir des patientes selon le résultat du curetage de l'endocol réalisé au moment de la conisation (Tableau 19). Néanmoins, aucune étude n'a précisé quelle technique avait été utilisée pour réaliser le curetage.

Salani *et al.* ont réalisé une revue de la littérature et ont conclu que la précision diagnostique du curetage réalisé au moment de la conisation variait entre 58 % et 100 % selon les études [SALANI2009] (NP4).

Cinq études individuelles ont également présenté des données sur le suivi des patientes pour lesquelles un résultat de curetage endocervical réalisé au moment de la conisation était disponible :

- Dans une cohorte rétrospective, 6 des 10 patientes ayant subi une deuxième conisation après curetage positif ont eu un AIS résiduel [COSTALES2013] (NP3). Cependant, cette étude se basait sur un petit effectif de patientes, seules 10 d'entre elles ayant bénéficié de cette deuxième conisation après curetage positif.
- Dans deux études, rétrospective pour l'une [BOOTH2014] (NP4), et basée sur des registres pour l'autre [TIERNEY2014] (NP4), les taux de récidive après curetage positif étaient compris entre 54 % et 77 % et supérieurs à ceux après curetage négatif (entre 8 % et 14 %). Cependant, aucun test statistique en analyse multivariée n'a été réalisé et il n'est donc pas possible d'affirmer que ces différences sont significatives.
- Enfin, deux études ont pris en compte le résultat du curetage de l'endocol dans la liste des facteurs de risque testés [KIETPEERAKOOL2012, LEA2002] (NP4). Les résultats sont discordants puisque Kietpeerakool *et al.* n'ont pas mis en évidence d'association significative, alors que c'était le cas dans l'étude de Lea *et al.*.

Tableau 19 : Association entre résultat d'un curetage de l'endocol réalisé au moment de la conisation et risque de récidive après conisation d'un AIS

identifiant	type d'étude	effectif	technique de curetage	définition récidive		résultats	NP
REVUE DE LA LITTÉRATURE							
SALANI2009	revue	1 278	non précisé	AIS ou cancer	précision diagnostique	entre 58 et 100 %	4
ÉTUDES INDIVIDUELLES							
COSTALES2013	cohorte rétrospective	82	non précisé	AIS	suivi des patientes avec curetage positif (n = 11)	10 conisation avec 6 AIS résiduels parmi ces 10 (60 %)	3
BOOTH2014	rétrospective	144	non précisé	AIS ou haut grade ou cancer	taux de persistance/récidive	après curetage normal : 11 (8 %) / 4 (3 %) après curetage anormal : 7 (54 %) après hystérectomie	4
TIERNEY2014	registre	69	non précisé	AIS ou cancer	taux de récidive	parmi les curetages + (n = 18) : 78 % avec récidive AIS (n = 14) et 17 % (n = 3) avec récidive adénocarcinome invasif parmi les curetages + et marges + (n = 13) : 8 % (n = 1) sans récidive, 77 % avec récidive AIS (n = 10) et 15 % (n = 2) avec récidive adénocarcinome invasif parmi les curetages - et marges - (n = 36) : 14 % (n = 5) avec récidive AIS et 0 % avec récidive adénocarcinome invasif	4
KIETPEERAKOOL2012	rétrospective	36	non précisé	non précisé	facteur de risque	non significatif	4
LEA2002	rétrospective	29	non précisé	AIS	facteur de risque	significatif (p < 0,01)	4

AIS : adénocarcinome *in situ* ; NP : niveau de preuve

Facteurs hormonaux/sexuels

Aucune étude ne s'est intéressée à ces facteurs de risque.

Facteurs personnels

ÂGE

Quatre études ont présenté des données selon ce critère [COSTA2012, MUNRO2015, MUNRO2017, MUNRO2017A] (NP3 et NP4), dont trois issues de la même population d'origine mais chacune sur la base d'une sélection un peu différente [MUNRO2015, MUNRO2017, MUNRO2017A] (NP3) (Tableau 27).

Trois de ces études sont concordantes et n'ont pas mis en évidence d'association significative entre l'âge des patientes et le risque de récidive [COSTA2012] (NP4) [MUNRO2015, MUNRO2017A] (NP3). En revanche, dans une des études de Munro *et al.* de 2017 [MUNRO2017] (NP3), les auteurs ont montré que les patientes de plus de 30 ans étaient significativement plus à risque de récidive que celles de moins de 30 ans (dans le contexte spécifique de patientes traitées pour une indication de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade avec découverte fortuite d'un AIS sur la pièce de résection) (HR > 30 ans *versus* ≤ 30 ans = 2,16 [IC95 % = 1,09-4,27]).

STATUT SOCIOÉCONOMIQUE

Deux études de Munro et al. [MUNRO2015, MUNRO2017A] (NP3) n'ont pas mis en évidence de lien entre le statut socioéconomique et le risque de récidive (Tableau 27).

TABAGISME

Aucune étude n'a pris en compte ce facteur de risque.

MODALITÉS DE SURVEILLANCE

Performances absolues de chaque test

Une seule étude a présenté des données de performances diagnostiques de tests (cytologie et/ou test HPV en l'occurrence) pour détecter une récidive après traitement conservateur d'un AIS [COSTA2007] (NP3). Cette étude, bien que prospective, s'appuie sur un faible nombre de patientes (n = 42) et une partie des patientes (n = 4 soit un peu moins de 10 %) ont été diagnostiquées d'une lésion invasive concomitante à l'AIS. Cependant, malgré ces limites, l'étude a été conservée car elle est la seule à présenter des résultats de performances diagnostiques (Tableau 20).

Tableau 20 : Performances diagnostiques de la cytologie seule, du test HPV seul et de la combinaison cytologie et test HPV après traitement conservateur d'un AIS, d'après [COSTA2007] (NP3)

Délai*	Sensibilité [IC95 %]	Spécificité [IC95 %]	VPP [IC95 %]	VPN [IC95 %]
PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE LA CYTOLOGIE SEULE				
à 6 mois	60 % [26,2-87,8]	68,7 % [41,3-88,9]	54,6 % [23,4-83,2]	73,3 % [44,9-92,2]
à 12 mois	66,7 % [22,2-95,6]	73,7 % [48,8-90,8]	44,4 % [13,7-78,8]	87,5 % [61,6-98,4]
PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DU TEST HPV SEUL				
à 6 mois	90 % [55,5-99,7]	58,3 % [27,7-84,8]	64,3 % [35,1-87,2]	87,5 % [47,3-99,6]
à 12 mois	83,3 % [35,8-99,5]	58,8 % [32,9-81,5]	41,7 % [15,1-72,3]	90,9 % [58,7-99,7]
PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE LA COMBINAISON DE LA CYTOLOGIE ET DU TEST HPV				
à 6 mois	90 % [nc]	50 % [nc]	52,9 % [nc]	88,9 % [nc]
à 12 mois	100 % [nc]	52,6 % [nc]	40 % [nc]	100 % [nc]

nc : non communiqué ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

* Les données présentées à 18 mois par les auteurs ne sont pas reprises ici car jugées non fiables, probablement en raison du faible effectif initial et donc d'un trop faible nombre d'événements.

CYTOLOGIE

D'après les résultats de l'étude de Costa *et al.* [COSTA2007] (NP3) (Tableau 20), la cytologie seule réalisée pendant la première année après traitement avait une sensibilité de 60 % à 66,7 %, une spécificité de 68,7 % à 73,7 %, une VPP de 44,4 % à 54,6 % et une VPN de 73,3 % à 87,5 %.

TEST HPV

Test HPV à ADN

D'après les résultats de l'étude de Costa *et al.* [COSTA2007] (NP3) (Tableau 20), le test HPV (HC2®) réalisé pendant la première année après traitement avait une sensibilité de 83,3 % à 90 %, une spécificité de 58,3 % à 58,8 %, une VPP de 41,7 % à 64,3 % et une VPN de 87,5 % à 90,9 %.

Test HPV à ARN

Aucune étude ne présente de données sur ce critère.

COLPOSCOPIE

Aucune étude ne présente de données sur ce critère.

DOUBLE IMMUNOMARQUAGE

Aucune étude ne présente de données sur ce critère.

CURETAGE DE L'ENDOCOL EN SURVEILLANCE

Aucune étude ne présente de données sur ce critère.

Performances absolues de combinaisons de tests

CYTOLOGIE ET TEST HPV

D'après les résultats de l'étude de Costa *et al.* [COSTA2007] (NP3) (Tableau 20), la combinaison cytologie et test HPV réalisée pendant la première année après traitement avait une sensibilité de 90 % à 100 %, une spécificité de 50 % à 52,6 %, une VPP de 40 % à 52,9 % et une VPN de 88,9 % à 100 %.

AUTRES COMBINAISONS DE TESTS

Aucune étude n'a présenté d'estimation de performances diagnostiques sur une autre combinaison de tests

Performances comparées

Aucune étude n'a réalisé de test statistique comparant les performances de deux tests ou combinaison de tests. Seule l'étude de Costa *et al.* [COSTA2007] (NP3) a présenté à la fois les performances de la cytologie et du test HPV à partir de la même population (Tableau 20). D'après cette étude, la sensibilité du test HPV semblait plus élevée que celle de la cytologie mais la spécificité semblait plus faible. Les performances de la combinaison cytologie et test HPV semblaient similaires à celles du test HPV seul. Cependant, comme déjà précisé, aucun test statistique n'a été réalisé et les intervalles de confiance fournis pour estimations des performances de la cytologie seule et du test HPV seul sont larges et se chevauchent, ce qui ne permet pas de penser que les différences sont statistiquement significatives.

Intérêt du génotypage

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

Place de l'autoprélèvement

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

Stratégie en cas de colposcopie non satisfaisante et ou de sténose (et HPV+)

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

Surveillance anale et ORL

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

Place de l'hystérectomie aprés la réalisation du projet parental

Une étude de cohorte nationale basée sur les registres danois a estimé le risque à long terme de cancer cervical après conisation pour « CIN3 » [SAND2018] (NP2). Dans cette étude, la notion de « CIN3 » n'était pas celle utilisée classiquement et recouvrait les dysplasies sévères, les carcinomes *in situ* et les AIS. Les données de risque à long terme ont été fournies séparément pour chaque type de lésion. Les résultats spécifiques des AIS sont repris dans le Tableau 21.

Tableau 21 : Risque de cancer cervical à long terme après conisation pour AIS et par rapport aux patientes ayant une cytologie normale, d'après [SAND2018] (NP2)

Délai	Personnes-années	Nombre d'événements	HR [IC95 %]
global	8880	13	8,20 [4,76-14,15]
1-4 ans	3535	6	9,44 [4,24-21,04]
5-9 ans	2808	≤ 5	9,42 [3,92-22,67]
10-14 ans	1478	≤ 5	7,50 [1,87-30,01]
15-19 ans	635	0	-
20-24 ans	266	0	-
≥ 25 ans	158	0	-

HR : hazard ratio ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

Il est à noter que le nombre d'événements est faible alors que le nombre de patientes incluses dans cette analyse était conséquent (n = 1 084). D'après cette étude, le risque global de cancer cervical après conisation pour un AIS, et par rapport aux patientes ayant une cytologie normale et n'ayant jamais été traitées, était de 8,20. Il était un peu plus élevé pendant les 10 premières années (HR de l'ordre 9,4) qu'entre 10 et 14 ans (HR = 7,50).

Par ailleurs, dans cette étude, le risque global après conisation pour AIS (8,20) était plus élevé qu'après conisation pour lésion intraépithéliale de haut grade (environ 2). Cependant aucun test statistique n'a été réalisé et ne permet d'affirmer que ces différences sont statistiquement significatives.

Surveillance vaginale après hystérectomie (AIS)

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

DÉLAIS DE SURVEILLANCE

Délais de début de surveillance et intervalles de surveillance

DÉLAI D'APPARITION DE LÉSIONS EN POST-TRAITEMENT

Quinze études ont précisé les délais de diagnostic de récidive (ou les délais de suivi pendant lesquels aucune récidive n'a été détectée) (Tableau 22).

Les résultats de ces études sont assez difficiles à analyser car les études sont très hétérogènes et les événements de récidive sont relativement rares, mêmes dans l'étude de Sand *et al.* [SAND2018] (NP2) qui regroupe 1 084 patientes.

Néanmoins, si quelques études (sur de faibles effectifs en général) n'ont pas recensé de récidive pendant le suivi, plusieurs ont mentionné la survenue de récidive (AIS ou cancer) jusqu'à plus de 5 ans après le traitement, notamment Sand *et al*. [SAND2018] (NP2) et Bull-Phelps *et al.* [BULLPHELPS2007] (NP3).

DÉLAI DE DÉBUT DE SUIVI PAR TEST HPV OU CYTOLOGIE

L'étude de Costa *et al.* de 2007 [COSTA2007] (NP3) a présenté les performances de la cytologie et du test HPV à différents délais (Tableau 20). Cependant, seules les données à 6 et 12 mois après traitement sont exploitables sans permettre de vraie comparaison selon les délais.

Tableau 22 : Synthèse des délais de récidive après traitement conservateur d'un AIS

identifiant	type d'étude	effectif	définition récidive	délai de diagnostic	moyenne/médiane de délai	NP
ÉTUDES AVEC RÉCIDIVE						
SAND2018	cohorte	1 084	cancer cervical	n = 13 en 15 ans: 6 les 4 premières années, moins de 5 entre 5 et 9 ans, moins de 5 entre 10 et 14 ans	-	2
MUNRO2017	registres	360	AIS ou lésion de haut grade ou invasif	19 AIS (dont 57,9 % sur marges non saines), 2 adénocarcinomes et 7 lésions de haut grade dans les 12 mois 4 AIS, 1 adénocarcinome et 4 lésions de haut grade à plus de 12 mois	-	3
MUNRO2015	registres	338	AIS ou invasif	24 AIS et 8 adénocarcinomes dans les 12 mois 3 AIS et 1 adénocarcinome à plus de 12 mois	-	3
COSTALES2013	cohorte rétrospective	101	AIS histo (+ de 3 mois post-traitement)	n = 2 à 18-37 mois; pas d'invasif	27,5 mois	3
BULLPHELPS2007	cohorte	101	AIS ou adénocarcinome	marges non saines : n = 3 à 3 mois marges saines : n = 4 entre 3 mois et 7 ans	-	3
BAALBERGEN2015	registre	116	AIS	n = 3 dans les 24 mois	-	4
BOOTH2014	rétrospective	110	AIS	uniquement patientes avec marges saines et curetage négatif : n = 3 récidives entre 2,5 et 5,5 ans	4 ans	4
DEDECKER2008	rétrospective	58	AIS ou invasif	n = 3 dans un délai de plus de 18 mois	-	4
YOUNG2007	rétrospective	40	AIS ou adénocarcinome	n = 4 AIS entre 5 et 54 mois et 1 adénocarcinome IA1 après 4 ans	-	4
ANDERSEN2002	non précisé	60	CIN ou invasif histo	marges non saines : n = 2 à 4 et 6 mois marges saines : n = 2 à 61 et 62 mois	-	4
KENNEDY2002	non précisé	98	AIS ou adénocarcinome	conisation laser (n = 4) : 1 AIS à 6 mois ; rien pour les autres pendant 24 à 62 mois parmi bistouri froid (n = 27) : - marges non évaluables (n = 2) : pas de récidive pendant 144 et 165 mois - marges non saines ou curetage positif (n = 5) : 2 récidives AIS à 26 et 50 mois ; rien pour les autres pendant 23 à 130 mois - marges saines et curetage négatif (n = 20) : 1 AIS à 14 mois ; rien pour les autres pendant 5 à 136 mois parmi anse diathermique (n = 30) : - marges non saines ou curetage positif (n = 12) : 2 AIS à 14 mois; 1 adénocarcinome invasif à 11 mois ; rien pour les autres pendant 1 à 133 mois - marges saines et curetage négatif (n = 18) : 2 AIS à 30 et 60 mois ; rien pour les autres pendant 9 à 105 mois	-	4

				ÉTUDES SANS RÉCIDIVE		
LEA2002	rétrospective	29	AIS ou adénocarcinome	aucune dans un délai minimal de 18 mois	-	4
TAYLOR2014	rétrospective	26	AIS	avec marges saines : aucune avec suivi moyen de 39 mois	-	4
KIETPEERAKOOL2014	rétrospective	5	non précisé	avec marges saines : aucune dans un délai compris entre 10 et 144 mois	60 mois	4
KIM2009A	registre	19	non précisé	marges saines (n = 17) : aucune dans délai compris entre 1 et 74 mois marges non saines (n = 2) : aucune dans délais de 12 et 18 mois	marges saines : 30 mois	4

AIS : adénocarcinome *in situ* ; CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; histo : histologie ; NP : niveau de preuve

Renvoi vers le dépistage de routine/nombre d'années de validité d'un test HPV négatif

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

Critères de reprise chirurgicale

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

Âge limite de surveillance

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

Informations et conseils à donner aux patientes

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

CONCLUSIONS

FACTEURS DE RISQUE

Marges de résection

Le risque de récidive est plus élevé en cas de marges non saines qu'en cas de marges saines après résection d'un adénocarcinome *in situ* (NP3).

Facteurs liés au traitement reçu

Le type de conisation (NP3), le nombre de fragments de résection (NP3) et la taille de la conisation (NP3) ne sont pas associés au risque de récidive. Les données de la littérature sur le résultat d'un curetage de l'endocol au moment de la conisation ne permettent pas de conclure.

Facteurs hormonaux/sexuels

Aucune étude ne s'est intéressée à ces facteurs de risque.

Facteurs personnels

Les données de la littérature sur l'âge (NP3) et le statut socioéconomique (NP3) ne permettent pas de conclure. Aucune étude n'a pris en compte le tabagisme.

MODALITÉS DE SURVEILLANCE

Performances absolues de chaque test

Sur la base d'une étude, la cytologie seule réalisée pendant la première année après traitement, a une sensibilité de 60 % à 66,7 %, une spécificité de 68,7 % à 73,7 %, une VPP de 44,4 % à 54,6 % et une VPN de 73,3 % à 87,5 % (NP3).

Sur la base d'une étude, un test HPV à ADN seul réalisé pendant la première année après traitement, a une sensibilité de 83,3 % à 90 %, une spécificité de 58,3 % à 58,8 %, une VPP de 41,7 % à 64,3 % et une VPN de 87,5 % à 90,9 % (NP3).

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer les performances d'un test HPV à ARN, de la colposcopie, du double immunomarquage ou du curetage de l'endocol en surveillance après conisation pour AIS.

Performances absolues de combinaisons de tests

Sur la base d'une étude, la combinaison cytologie + test HPV à ADN, réalisée pendant la première année après traitement, a une sensibilité de 90 % à 100 %, une spécificité de 50 % à 52,6 %, une VPP de 40 % à 52,9 % et une VPN de 88,9 % à 100 % (NP3).

Aucune autre combinaison de tests n'a été évaluée.

Performances comparées

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur la comparaison des performances de la cytologie, du test HPV à ADN et de la combinaison des deux, aucun test statistique n'ayant été réalisé.

Intérêt du génotypage

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

Place de l'autoprélèvement

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

Stratégie en cas de colposcopie non satisfaisante et ou de sténose (et HPV+)

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

Surveillance anale et ORL

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

Place de l'hystérectomie après la réalisation du projet parental

Le risque de cancer cervical des patientes ayant subi une conisation pour AIS est environ 8 fois plus élevé que celui des patientes ayant une cytologie normale et n'ayant pas eu de conisation (NP2). Ce risque est de l'ordre de 9,4 pendant les 10 premières années de suivi et de l'ordre de 7,5 entre 10 et 15 ans (NP2).

Surveillance vaginale après hystérectomie (AIS)

Aucun article n'a présenté de données sur ce critère.

DÉLAIS DE SURVEILLANCE

Les données actuelles montrent que les risques de récidive semblent persister au-delà de 10 ans (NP3).

RECOMMANDATIONS

Il est rappelé que, d'après les recommandations INCa de 2016, le traitement de référence des patientes présentant un adénocarcinome *in situ* est l'hystérectomie totale. La surveillance du col n'est qu'une option qui peut être proposée aux patientes dans certaines conditions (en cas de marges saines et si la patiente, informée des risques de récidive, a un projet parental, souhaite privilégier un traitement conservateur et accepte le principe de la surveillance en vigueur)[19].

Dans le cas d'un traitement conservateur d'un adénocarcinome *in situ,* compte tenu du risque élevé de récidive ou cancer chez ces patientes, un test HPV haut risque[20] à 6 mois est recommandé (**Grade C**).

- Si le test HPV est négatif, les patientes restent plus à risque de cancer que la population générale et ne peuvent pas rentrer dans le dépistage primaire (**Grade C**) : un suivi annuel est recommandé (**Grade C**). Les données de la littérature ne permettent pas de recommander les modalités exactes de cette surveillance, qui s'appuiera sur les tests existants (cytologie, test HPV, colposcopie, curetage de l'endocol).
- Si le test HPV est positif, une colposcopie avec examen de la vulve et du vagin +/- biopsie, éventuellement complétée d'un curetage de l'endocol, est recommandée (**Grade C**).
- Si la colposcopie est satisfaisante et ne met pas en évidence de lésion, un test HPV à 1 an est recommandé (**Grade C**).
- Si une lésion est mise en évidence, la conduite à tenir est celle des recommandations actuelles pour ce type de lésion (INCa 2016).
- Si la colposcopie est non satisfaisante, sans aucune lésion identifiée et avec un examen du vagin normal, les données de la littérature ne permettent pas de recommander une attitude particulière, notamment une conisation diagnostique. Les outils existants (nouvelle colposcopie dans des conditions optimales, cytologie, curetage de l'endocol, test HPV) pourront être utilisés afin de décider de la conduite à tenir.

Du fait du risque plus élevé de cancer invasif à long terme et des difficultés de surveillance, en particulier colposcopiques, la place d'une hystérectomie après réalisation du projet parental sera à discuter au cas par cas (**Grade C**).

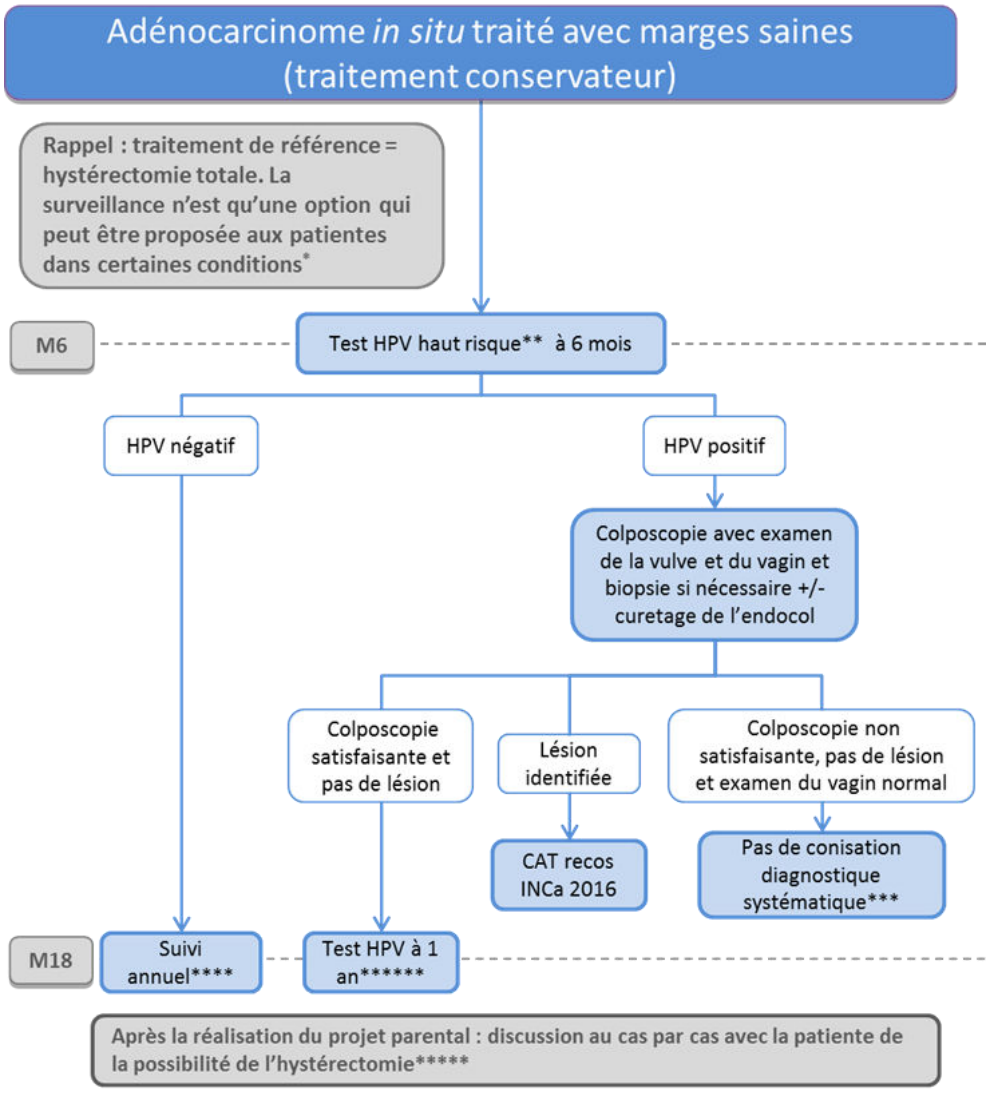
Chez les patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie pour adénocarcinome *in situ*, les données actuelles ne permettent pas d'envisager des modalités de surveillance différentes de celles d'une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (**Grade C**).

[19] Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, collection Recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016 : https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conduite-a-tenir-devant-une-femme-ayant-une-cytologie-cervico-uterine-anormale.

[20] Test HPV haut risque réalisé dans une structure inscrite dans une démarche d'accréditation et avec un milieu de recueil de cellules et un test HPV validés.

ARBRES DE DÉCISION

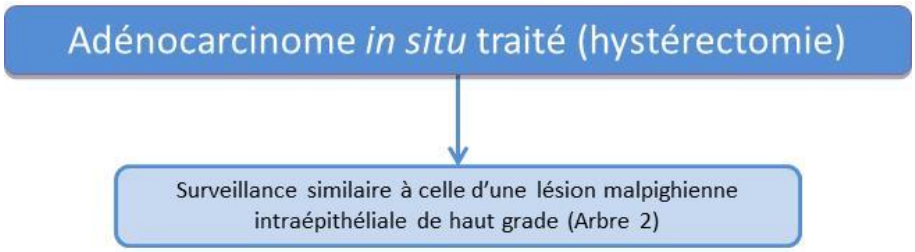
ARBRE 3. SURVEILLANCE DES PATIENTES TRAITÉES PAR TRAITEMENT CONSERVATEUR AVEC MARGES SAINES POUR UN ADÉNOCARCINOME *IN SITU*



CAT = conduite à tenir

* Si la patiente, informée des risques de récidive, a un projet parental, souhaite privilégier un traitement conservateur et accepte le principe d'une surveillance en vigueur.
** Test HPV haut risque réalisé dans une structure inscrite dans une démarche d'accréditation et avec un milieu de recueil de cellules et un test HPV validés.
*** Les données de la littérature ne permettent pas de recommander une attitude particulière, notamment une conisation diagnostique. Les outils existants (nouvelle colposcopie dans des conditions optimales, cytologie, curetage de l'endocol, test HPV) pourront être utilisés afin de décider de la conduite à tenir.
**** Les données de la littérature ne permettent pas de recommander les modalités exactes de cette surveillance, qui s'appuiera donc sur les examens existants (cytologie, test HPV, colposcopie, curetage de l'endocol).
***** Du fait du risque plus élevé de cancer invasif à long terme et des difficultés de surveillance, en particulier colposcopiques.
****** Si positif : colposcopie avec examen de la vulve et du vagin +/- biopsies. Si négatif : test HPV à 3 ans.

ARBRE 4. SURVEILLANCE DES PATIENTES TRAITÉES PAR HYSTÉRECTOMIE POUR UN ADÉNOCARCINOME *IN SITU*



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[ANDERSEN2002] Andersen ES, Nielsen K. Adenocarcinoma in situ of the cervix: a prospective study of conization as definitive treatment. Gynecol Oncol. 2002;86(3):365-9.

[BAALBERGEN2015] Baalbergen A, Molijn AC, Quint WG, Smedts F, Helmerhorst TJ. Conservative Treatment Seems the Best Choice in Adenocarcinoma In Situ of the Cervix Uteri. J Low Genit Tract Dis. 2015;19(3):239-43.

[BAALBERGEN2014] Baalbergen A, Helmerhorst TJ. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix--a systematic review. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9):1543-8.

[BOOTH2014] Booth BB, Petersen LK. Can adenocarcinoma in situ of the uterine cervix be treated safely by conisation in combination with endocervical curettage? Eur J Gynaecol Oncol. 2014;35(6):683-7.

[BULLPHELPS2007] Bull-Phelps SL, Garner EI, Walsh CS, Gehrig PA, Miller DS, Schorge JO. Fertility-sparing surgery in 101 women with adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecol Oncol. 2007;107(2):316-9.

[COSTA2012] Costa S, Venturoli S, Negri G, Sideri M, Preti M, Pesaresi M, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. Gynecol Oncol. 2012;124(3):490-5.

[COSTA2007] Costa S, Negri G, Sideri M, Santini D, Martinelli G, Venturoli S, et al. Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. Gynecol Oncol. 2007;106(1):170-6.

[COSTALES2013] Costales AB, Milbourne AM, Rhodes HE, Munsell MF, Wallbillich JJ, Brown J, et al. Risk of residual disease and invasive carcinoma in women treated for adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecol Oncol. 2013;129(3):513-6.

[DEDECKER2008] Dedecker F, Graesslin O, Bonneau S, Quereux C. [Persistence and recurrence of in situ cervical adenocarcinoma after primary treatment. About 121 cases]. Gynecol Obstet Fertil. 2008;36(6):616-22.

[JIANG2017] Jiang Y, Chen C, Li L. Comparison of Cold-Knife Conization versus Loop Electrosurgical Excision for Cervical Adenocarcinoma In Situ (ACIS): A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2017;12(1):e0170587.

[KENNEDY2002] Kennedy AW, Biscotti CV. Further study of the management of cervical adenocarcinoma in situ. Gynecol Oncol. 2002;86(3):361-4.

[KIETPEERAKOOL2012] Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Kasunan A, Sribanditmongkol N, Siriaungkul S. Predictive value of negative cone margin status for risk of residual disease among women with cervical adenocarcinoma in situ. Int J Gynaecol Obstet. 2012;119(3):266-9.

[KIM2009A] Kim JH, Park JY, Kim DY, Kim YM, Kim YT, Nam JH. The role of loop electrosurgical excisional procedure in the management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;145(1):100-3.

[LEA2002] Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. Gynecol Oncol. 2002;87(1):129-32.

[MUNRO2017] Munro A, Codde J, Spilsbury K, Steel N, Stewart CJ, Salfinger SG, et al. Risk of persistent and recurrent cervical neoplasia following incidentally detected adenocarcinoma in situ. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(3):272 e1- e7.

[MUNRO2017A] Munro A, Codde J, Spilsbury K, Stewart CJ, Steel N, Leung Y, et al. Risk of persistent or recurrent neoplasia in conservatively treated women with cervical adenocarcinoma in situ with negative histological margins. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(4):432-7.

[MUNRO2015] Munro A, Leung Y, Spilsbury K, Stewart CJ, Semmens J, Codde J, et al. Comparison of cold knife cone biopsy and loop electrosurgical excision procedure in the management of cervical adenocarcinoma in situ: What is the gold standard? Gynecol Oncol. 2015;137(2):258-63.

[SALANI2009] Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(2):182 e1-5.

[SAND2018] Sand FL, Frederiksen K, Munk C, Jensen SM, Kjaer SK. Long-term risk of cervical cancer following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3-A Danish nationwide cohort study. Int J Cancer. 2018;142(9):1759-66.

[TAYLOR2014] Taylor JS, Panico V, Caputo T, Gerber D, Gupta D, Pirog E, et al. Clinical outcomes of patients with adenocarcinoma in situ of the cervix treated by conization. Eur J Gynaecol Oncol. 2014;35(6):641-5.

[TIERNEY2014] Tierney KE, Lin PS, Amezcua C, Matsuo K, Ye W, Felix JC, et al. Cervical conization of adenocarcinoma in situ: a predicting model of residual disease. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(4):366 e1- e5.

[YOUNG2007] Young JL, Jazaeri AA, Lachance JA, Stoler MH, Irvin WP, Rice LW, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: the predictive value of conization margin status. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(2):195 e1-7; discussion e7-8.

REMERCIEMENTS

L'Institut national du cancer remercie les coordonnateurs scientifiques, les membres du groupe de travail, les relecteurs et les représentantes de patientes et proches pour leur participation à l'élaboration de ces recommandations.

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Dr AVÉROUS Gerlinde, anatomopathologiste, CHU Hautepierre, Strasbourg (coordonnatrice scientifique)

Pr CARCOPINO Xavier, gynécologue obstétricien, Hôpital Nord, Marseille (coordonnateur scientifique)

Pr PRÉTET Jean-Luc, biologiste cellulaire, Université Bourgogne Franche-Comté et CHRU, Besançon (coordonnateur scientifique)

Dr BERGERON Christine, anatomopathologiste, laboratoire Cerba, Cergy-Pontoise

Dr BORNE Hélène, gynécologue médicale, cabinet libéral, Paris et CH des 4 villes, Saint-Cloud

Pr BRUN Jean-Luc, gynécologue obstétricien, CHU de Bordeaux

Dr CARTIER Isabelle, anatomopathologiste, laboratoire Cartier, Paris

Pr CLAVEL Christine, biologiste, Laboratoire de Pathologie CHU/URCA, Reims

Dr COCHAND-PRIOLLET Béatrix, anatomopathologiste, Hôpital Cochin, Paris

Dr DE REILHAC Pia, gynécologue médicale, cabinet libéral, Nantes

Dr DEVAL-SÉCHERRE Véronique, médecin référent, Centre régional de coordination des dépistages des cancers - Site territorial de Charente, Angoulême

Pr FAURE Karine, infectiologue, CHRU, Lille

Dr GODARD Jean, médecin généraliste, cabinet libéral, Val-de-Saâne

Pr GONDRY Jean, gynécologue obstétricien, Université Jules Vernes et CHU, Amiens

Pr LEVÊQUE Jean, gynécologue obstétricien, CHU/Centre Eugène Marquis, Rennes

Dr MARUANI Julia, gynécologue médicale, AP-HM et cabinet libéral, Marseille

Dr MERGUI Jean-Luc, gynécologue obstétricien, hôpital de la Pitié-Salpêtrière/Cabinet libéral, Paris

Dr MOUSTÉOU Françoise, gynécologue médicale, cabinet libéral, Cagnes-sur-Mer

Pr PAYAN Christopher, virologue, Université de Bretagne Occidentale et CHRU Cavale Blanche, Brest

Dr PÉRÉ Hélène, virologue, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Dr RIMAILHO Jacques, chirurgien général et gynécologue médical, Hôpital de Rangueil, Université et cabinet libéral, Toulouse

Dr SENGCHANH-VIDAL Somany, médecin coordonnateur, Centre régional de coordination des dépistages des cancers Centre - Val de Loire, Tours

Dr THOMAS Nadia, médecin coordonnateur, centre régional de coordination des dépistages des cancers, Cayenne (Guyane)

Désistement du groupe de travail

Dr BUNGE Lucie, médecin généraliste, cabinet libéral, Saint-Denis (désistement intervenu après la réunion de lancement mais avant le début du travail scientifique et l'élaboration des recommandations)

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Coordination du projet par le département Bonnes Pratiques, Direction des Recommandations et du Médicament

MOROIS Sophie, chef de projets au département Bonnes Pratiques

DUPERRAY Marianne, responsable du département Bonnes Pratiques

Dr DAHAN Muriel, directrice de la Direction des Recommandations et du Médicament (jusqu'en février 2019)

VERMEL Christine, responsable de la Mission qualité et conformité de l'expertise

RELECTURE NATIONALE (N = 99)

Dr ALLIBERT DELMAS Janine, gynécologue médical, cabinet libéral, Bayonne

Dr AUCOUTURIER Jean-Sébastien, gynécologue obstétricien, Hôpital Saint-Louis, La Rochelle

Dr AZUAR Anne-Sophie, gynécologue obstétricien, CH, Grasse

Mme BARNASSON Nelly, patiente, Romans-sur-Isère

Pr BATS Anne-Sophie, gynécologue obstétricien, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris

Dr BEBY-DEFAUX Agnès, virologue, CHU, Poitiers

Dr BERROCAL Juan, gynécologue obstétricien, clinique de l'Europe, Rouen

Dr BONDOIN Laure, anatomocytopathologiste, Ouest Pathologie, Brest

Pr BOUKERROU Malik, gynécologue obstétricien, CHU, Saint-Pierre (La Réunion)

Dr BOULLE Nathalie, biologiste médical, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier

Dr BOUTET Gérard, gynécologue médical, retraité, Bordeaux

Dr BRETZ-GRENIER Marie-Françoise, anatomocytopathologiste, Maison médicale des Deux Rives, Strasbourg

Dr BRUGERE Sandrine, gynécologue médical, cabinet libéral, Bordeaux

Dr BUNGE Lucie, médecin généraliste, cabinet libéral, Saint-Denis

Dr CAMARENA Josiane, gynécologue médical, cabinet libéral, Marseille

Pr CANIS Michel, gynécologue obstétricien, CHU, Clermont-Ferrand

Dr CANLORBE Geoffroy, gynécologue obstétricien, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Mme CHARLEMAGNE Céline, patiente, Hauts-de-Seine

M. COCHET Rodolphe, proche de patiente, Paris

Pr COLLINET Pierre, gynécologue obstétricien, CHRU, Lille

Dr COURTOIS Laurent, gynécologue obstétricien, CHU Jean Minjoz, Besançon

Dr DALSTEIN Véronique, biologiste médical, CHU, Reims

Dr DE PINIEUX Isabelle, anatomocytopathologiste, cabinet de pathologie Centre Val de Loire, Chambray-lès-Tours

Dr DENNIS Thomas, gynécologue obstétricien, CHU, Saint-Pierre (La Réunion)

Dr DEON Grégory, gynécologue obstétricien, CHG Monod, Flers

Pr DOUVIER Serge, gynécologue obstétricien, CHU, Dijon

Pr DUCANCELLE Alexandra, biologiste médical, CHU - Laboratoire de virologie, Angers

Dr EL ALAMI Wassila, anatomocytopathologiste, IHP, Nantes

Dr FAGUE Vassili, gynécologue obstétricien, Centre hospitalier de Valenciennes, Valenciennes

Dr FENDER Muriel, médecin coordonateur de centre régional de coordination des dépistages, Association EVE, Illkirch-Graffenstaden

Dr FORIER Raymond, gynécologue obstétricien, Clinique Les eaux claires, Baie-Mahault (Guadeloupe)

Pr FRITEL Xavier, gynécologue obstétricien, CHU, Poitiers

Pr GOLFIER François, gynécologue obstétricien, Hospices Civils de Lyon, Lyon

Pr GRAESSLIN Olivier, gynécologue obstétricien, CHU, Reims

Dr GRONDIN Marie-Ange, médecin coordonateur, Centre régional de coordination des dépistages des cancers Auvergne Rhône-Alpes, Clermont-Ferrand

Dr HAMID David, gynécologue obstétricien, Cabinet libéral, Strasbourg

Dr HANTZ Sébastien, virologue, CHU - Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène, Limoges

Pr HOCKÉ Claude, gynécologue obstétricien, CHU, Bordeaux

Dr HOCQUEMILLER Raphaël, gynécologue médical, Institut Alfred Fournier, Paris

Dr HUGUES Solange, gynécologue médical, cabinet libéral, Lamanon

Dr ISTASSE François, gynécologue obstétricien, CHU Grenoble Alpes, Grenoble

Pr JACQUET Jean-Pierre, médecin généraliste, cabinet libéral, Saint-Jean-d'Arvey

Dr JAUFFRET Camille, gynécologue obstétricien, Institut Paoli Calmettes, Marseille

Dr JOURDAIN Olivier, gynécologue obstétricien, Polyclinique Jean Villar, Bruges

Dr KAEMMERLEN- RABISCHONG Anne-Gaëlle, gynécologue obstétricien, CHU Estaing, Clermont-Ferrand

Mme KENOUCHE Feryal, patiente, Vitry-sur-Seine

Dr KIRCHNER Stéphane, anatomocytopathologiste, Centre de pathologie Émile Gallé, Nancy

Dr LE BAIL-CARVAL Karine, gynécologue obstétricien, Hospices civils de Lyon, Lyon

Dr LE FRÈRE-BELDA Marie-Aude, Anatomocytopathologiste, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Dr LECOINTRE Lise, gynécologue obstétricien, CHU Hautepierre, Strasbourg

Pr LÉCURU Fabrice, chirurgien viscéral et digestif, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris

Mme LICHTENSTEIN Nathalie, patiente, Lesigny

Pr LOPÈS Patrice, gynécologue obstétricien, Elsan Santé Atlantique, Saint-Herblain

Dr LUCAS Vincent, gynécologue obstétricien, cabinet libéral, Lisieux

Dr MACHAYEKHI Jean Pierre, anatomocytopathologiste, cabinet de pathologie Cypath, Guilherand-Granges

Dr MARIE Gilles, gynécologue obstétricien, Polyclinique du Cotentin, Cherbourg-en-Cotentin

Pr MARRET Henri, gynécologue obstétricien, CHU Bretonneau, Tours

Dr MARTIN Xavier, gynécologue obstétricien, HP Sainte-Marie / Hôtel-Dieu, Chalon-sur-Saône

Mme MASSICAULT Brigitte, patiente, Canéjan

Dr MAUREL Cosima, gynécologue obstétricien, Nouvelle clinique Bonnefon, Alès

Mme MESLEARD Christel, patiente, Saint-Leu-la-Forêt

Dr MESSIOUX Marie-Agnès, gynécologue obstétricien, hôpital privé La Châtaigneraie, Beaumont

Dr MICHEL Virginia, gynécologue obstétricien, CHR, Gap

Dr MISME Hélène, gynécologue obstétricien, CH Émile Durkheim, Épinal

Dr MOSER Corinne, gynécologue obstétricien, cabinet libéral, Asnières-sur-Seine

Pr émérite MOUGIN Christiane, biologiste médical, CHRU, Besançon

Mme MOUTON Patricia, patiente, Plaisir

Dr MULLER Bernard, Anatomocytopathologiste, Mont-Blanc Pathologie, Annemasse

Mme NANNI Sabrina, patiente, Paris

Dr NICOLET Guillaume, gynécologue obstétricien, CH Ouest Réunion, Saint-Paul (La Réunion)

Dr PAGANELLI Elisabeth, gynécologue médical, cabinet libéral, Saint-Cyr-sur-Loire

Dr PASQUIER Dominique, anatomocytopathologiste, cabinet libéral, Grenoble

Dr PHALIPPOU Jérôme, gynécologue obstétricien, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille

Dr PICLET Hélène, gynécologue médical, APHM Nord Marseille, Marseille

Mme PIOT Éléonore, patiente, Chartrettes

Dr POSTEC-OLLITRAULT Édith, gynécologue obstétricien, CHRU, Brest

Mme QUADRINI Virginie, patiente, Hauts-de-Seine

Mme RABILLON Gaëlle, patiente, Angers

Dr RAIMOND Emilie, gynécologue obstétricien, CHU, Reims

Pr RAMANAH Rajeev, gynécologue obstétricien, CHU, Besançon

Dr RAULIC Patrick, gynécologue médical, cabinet libéral, Lyon

Dr RÉAU Patricia, anatomocytopathologiste, Institut de pathologie Réau-Foch, Bordeaux

Dr REBOUL Quentin, gynécologue obstétricien, Clinique mutualiste chirurgicale, Saint-Etienne

Dr ROCHE Isabelle, anatomocytopathologiste, Institut de pathologie Réau-Foch, Bordeaux

Dr ROUSSEL Étienne, gynécologue obstétricien, CH, Blois

Dr RUETSCH Marcel, Médecin généraliste, cabinet libéral, Dessenheim

Dr SABIANI Laura, gynécologue obstétricien, Institut Paoli Calmettes, Marseille

Dr SCHEFFLER Michèle, gynécologue obstétricien, cabinet libéral, Nancy

Dr SPERANDEO Dominique, gynécologue médical, cabinet libéral, Marseille

Mme TAOURIRT Sandrine, patiente, Pringy

Dr VAUCEL Édouard, gynécologue obstétricien, CHU, Nantes

Dr VERHAEGHE Yves, gynécologue obstétricien, retraité, Lille

Dr VEYER David, virologue, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris

En complément, trois patientes, deux gynécologues médicaux et un médecin généraliste ont par ailleurs souhaité que leur nom n'apparaisse pas dans cette liste.

PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE

Parmi 188 professionnels de santé ou représentants de patients sollicités, 99 ont participé à la relecture pour un taux de réponse de 52,7 %. Il est à noter une proportion importante de patientes ou proches parmi le panel de relecteurs (n = 16 soit 16,2 %).

Voici la répartition des relecteurs par spécialité :

	Effectifs	%
Anatomocytopathologiste	11	11,1 %
Biologiste médical	4	4,0 %
Chirurgien viscéral et digestif	1	1,0 %
Gynécologue médical	12	12,1 %
Gynécologue obstétricien	46	46,5 %
Médecin coordonateur de centre régional de coordination des dépistages	2	2,0 %
Médecin généraliste	4	4,0 %
Virologue	3	3,0 %
Patiente ou proche	16	16,2 %
Total	**99**	**100 %**

À la question « Le document apporte-t-il des **informations utiles aux professionnels** ? », il y a eu, **parmi les professionnels de santé, 100 % d'accord fort** (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 8,64 sur une échelle de 1 à 9 (sur 83 réponses). **Parmi les patientes et proches, il y a eu 87,5 % d'accord fort** – réponse moyenne de 7,63 (sur 16 réponses).

À la question « La présentation et rédaction de ce document sont claires et sans ambiguïté ? » : il y a eu, parmi les professionnels de santé, 95,2 % d'accord fort (réponse moyenne de 8,18 (sur 83 réponses)). Parmi les patientes et proches, il y a eu 62,5 % d'accord fort – réponse moyenne de 7,06 (sur 16 réponses).

Le questionnaire a adopté le plan du thésarus, transmis pour évaluation.

Pour chaque chapitre, les questions ont été les suivantes :

- Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? (O/N)
- L'argumentaire et ses conclusions vous paraissent-ils clairs, complets et pertinents ? (O/N + commentaires libres)
- Êtes-vous d'accord avec les recommandations proposées ? (cotation de 1 (pas du tout d'accord) à 9 (tout à fait d'accord) et commentaires libres)
- Êtes-vous en mesure d'appliquer ces recommandations dans votre pratique ? (O/N)
- L'arbre de décision proposé vous parait-il clair ? (O/N et commentaires libres)

Les réponses des relecteurs sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

- Pour les parties concernant les argumentaires et recommandations :

	Accord sur argumentaire et conclusion (% Oui)	*Accord avec la recommandation (moyenne (% note > 6))*	*Applicabilité de la recommandation (% Oui)*
LÉSIONS DE BAS GRADE			
Pros de santé (n = 83)	92,8 %	8,25 (92,8 %)	95,2 %
Gynécos obstétriciens (n = 46)	*95,7 %*	*8,41 (95,7 %)*	*95,7 %*
Gynécos médicaux (n = 12)	*100 %*	*8,58 (100 %)*	*91,7 %*
Virologues/biologistes (n = 7)	*85,7 %*	*8,29 (100 %)*	*100 %*
Anapaths (n = 11)	*81,8 %*	*7,27 (63,6 %)*	*90,9 %*
Patientes et proches (n = 16)	81,3 %	7,31 (81,3 %)	31,3 %
LÉSIONS DE HAUT GRADE			
Argumentaire et première partie des recommandations			
Pros de santé (n = 83)	98,8 %	7,83 (86,7 %)	88,0 %
Gynécos obstétriciens (n = 46)	*100 %*	*8,24 (91,3 %)*	*93,5 %*
Gynécos médicaux (n = 12)	*100 %*	*7,25 (91,7 %)*	*75,0 %*
Virologues/biologistes (n = 7)	*100 %*	*7,29 (85,7 %)*	*85,7 %*
Anapaths (n = 11)	*90,9 %*	*7,27 (63,6 %)*	*72,7 %*
Patientes et proches (n = 16)	81,3 %	7,13 (68,8 %)	37,5 %
Deuxième partie des recommandations			
Pros de santé (n = 83)		7,84 (91,6 %)	91,6 %
Gynécos obstétriciens (n = 46)		*8,09 (91,3 %)*	*97,8 %*
Gynécos médicaux (n = 12)		*7,50 (91,7 %)*	*83,3 %*
Virologues/biologistes (n = 7)		*6,86 (85,7 %)*	*85,7 %*
Anapaths (n = 11)		*7,73 (90,9 %)*	*72,7 %*
Patientes et proches (n = 16)		6,13 (56,3 %)	31,3 %
ADÉNOCARCINOMES IN SITU			
Pros de santé (n = 83)	97,6 %	8,48 (97,6 %)	91,6 %
Gynécos obstétriciens (n = 46)	*100 %*	*8,67 (100 %)*	*97,8 %*
Gynécos médicaux (n = 12)	*100 %*	*8,25 (100 %)*	*91,7 %*
Virologues/biologistes (n = 7)	*85,7 %*	*8,71 (100 %)*	*85,7 %*
Anapaths (n = 11)	*100 %*	*7,91 (81,8 %)*	*72,7 %*
Patientes et proches (n = 16)	56,3 %	7,94 (81,3 %)	31,3 %

- Pour les arbres de décision :

	Clarté de l'arbre (moyenne (% note > 6))
LÉSIONS DE BAS GRADE (ARBRE 1)	
Pros de santé (n = 83)	8,30 (94,0 %)
Gynécos obstétriciens (n = 46)	*8,43 (95,7 %)*
Gynécos médicaux (n = 12)	*7,83 (91,7 %)*
Virologues/biologistes (n = 7)	*8,14 (100 %)*
Anapaths (n = 11)	*8,09 (81,8 %)*
Patientes et proches (n = 16)	**8,38 (93,8 %)**
LÉSIONS DE HAUT GRADE (ARBRE 2)	
Pros de santé (n = 83)	8,19 (90,4 %)
Gynécos obstétriciens (n = 46)	*8,48 (95,7 %)*
Gynécos médicaux (n = 12)	*8,00 (83,3 %)*
Virologues/biologistes (n = 7)	*8,00 (85,7 %)*
Anapaths (n = 11)	*7,36 (81,8 %)*
Patientes et proches (n = 16)	7,88 (93,8 %)
ADÉNOCARCINOMES IN SITU	
Après traitement conservateur (Arbre 3)	
Pros de santé (n = 83)	8,48 (96,4 %)
Gynécos obstétriciens (n = 46)	*8,57 (95,7 %)*
Gynécos médicaux (n = 12)	*8,33 (100 %)*
Virologues/biologistes (n = 7)	*8,57 (100 %)*
Anapaths (n = 11)	*8,36 (90,9 %)*
Patientes et proches (n = 16)	7,63 (87,5 %)
Après hystérectomie (Arbre 4)	
Pros de santé (n = 83)	8,42 (95,2 %)
Gynécos obstétriciens (n = 46)	*8,52 (95,7 %)*
Gynécos médicaux (n = 12)	*8,58 (100 %)*
Virologues/biologistes (n = 7)	*8,29 (100 %)*
Anapaths (n = 11)	*8,55 (90,9 %)*
Patientes et proches (n = 16)	8,31 (93,8 %)

ANNEXES

ÉQUATIONS DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUES

ÉQUATIONS INITIALES AYANT SERVI POUR LES TROIS CHAPITRES

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. (LSIL or HSIL or CIN or "cervical intraepithelial neoplasia" or "low grade squamous intraepithelial lesion" or "high grade squamous intraepithelial lesion").ti,ab. 2. Cervical Intraepithelial Neoplasia/ 3. 1 or 2 4. exp Adenocarcinoma/ 5. exp Carcinoma in Situ/ 6. uterine cervi$.ti,ab. 7. 4 and 5 and 6 8. Uterine Cervical Neoplasms/ 9. in situ.ti,ab. 10. 8 and 9 11. 7 or 10 12. 3 or 11	**LSIL ou HSIL ou Adénocarcinome *in situ***
13. neoplasm invasiveness/ or exp neoplasm metastasis/ or neoplasm recurrence, local/ or neoplasm, residual/ or Recurrence/ 14. (recurren$ or residu$ or persisten$ or remnant$1 or refractor$ or relapse$).ti. 15. 13 and 14	**Récurrence**
16. exp Risk/ 17. 12 and 15 and 16	**Risques**
18. editorial.pt. 19. letter.pt. 20. news.pt. 21. case reports.pt. 22. exp "in vitro techniques"/ 23. animal/ 24. or/18-23 25. 17 not 24 26. limit 25 to (human and (english or french) and yr=2002-2018)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. (LSIL or HSIL or CIN or "cervical intraepithelial neoplasia" or "low grade squamous intraepithelial lesion" or "high grade squamous intraepithelial lesion").ti,ab. 2. Cervical Intraepithelial Neoplasia/ 3. 1 or 2 4. exp Adenocarcinoma/ 5. exp Carcinoma in Situ/ 6. uterine cervi$.ti,ab. 7. 4 and 5 and 6	**LSIL ou HSIL ou Adénocarcinome *in situ***

8. Uterine Cervical Neoplasms/ 9. in situ.ti,ab. 10. 8 and 9 11. 7 or 10 12. 3 or 11	
13. Colposcopy/ 14. Vaginal smears/ or (Pap cytology or Pap tests or Pap smear or liquid based cytology).ti,ab. 15. DNA Probes, HPV/ or (HPV test$ or HPV DNA test$).ti,ab. 16. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p16/an, me 17. Ki-67 Antigen/an, me 18. 16 and 17 19. "p16/Ki-67".ti,ab. 20. 18 or 19 21. exp Hysterectomy/ 22. endocervical curettage.ti,ab. 23. 13 or 14 or 15 or 20 or 21 or 22	**Colposcopie OU Frottis ou Tests HPV ou Double immunomarquage p16/Ki-67 ou curetage de l'endocol ou hystérectomie**
24. (di or us or ri or bl or ra).fs. 25. (metastas$ or recurren$).ti. or sc.fs. 26. disease progression/ or exp neoplasm metastasis/ or neoplasm recurrence, local/ 27. 25 or 26 28. 24 and 27 29. prospective studies/ 30. follow-up studies/ 31. (follow up or followup or following up).tw. 32. surveillance.tw. 33. monitor$.tw. 34. (29 or 30) and (31 or 32 or 33) 35. surveillance.ti. 36. *Follow-Up Studies/ 37. (follow up or following up).ti. 38. monitor$.ti. 39. *disease progression/bl, ri, ra, us, di or *neoplasm recurrence, local/bl, ri, ra, us, di or exp neoplasm metastasis/bl, ri, ra, us, di 40. or/35-39 41. 28 or 34 or 40 42. 12 and 23 and 41	**Surveillance**
43. editorial.pt. 44. letter.pt. 45. news.pt. 46. case reports.pt. 47. exp "in vitro techniques"/ 48. animal/ 49. or/43-48 50. 42 not 49 51. limit 50 to (human and (english or french) and yr=2002-2017)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. (LSIL or HSIL or CIN or "cervical intraepithelial neoplasia" or "low grade squamous intraepithelial lesion" or "high grade squamous intraepithelial lesion").ti,ab. 2. Cervical Intraepithelial Neoplasia/ 3. 1 or 2 4. exp Adenocarcinoma/ 5. exp Carcinoma in Situ/ 6. uterine cervi$.ti,ab. 7. 4 and 5 and 6 8. Uterine Cervical Neoplasms/ 9. in situ.ti,ab. 10. 8 and 9 11. 7 or 10 12. 3 or 11	**LSIL ou HSIL ou Adénocarcinome *in situ***
13. (di or us or ri or bl or ra).fs. 14. (metastas$ or recurren$).ti. or sc.fs. 15. disease progression/ or exp neoplasm metastasis/ or neoplasm recurrence, local/ 16. 14 or 15 17. 13 and 16 18. prospective studies/ 19. follow-up studies/ 20. (follow up or followup or following up).tw. 21. surveillance.tw. 22. monitor$.tw. 23. (18 or 19) and (20 or 21 or 22) 24. surveillance.ti. 25. *Follow-Up Studies/ 26. (follow up or following up).ti. 27. monitor$.ti. 28. *disease progression/bl, ri, ra, us, di or *neoplasm recurrence, local/bl, ri, ra, us, di or exp neoplasm metastasis/bl, ri, ra, us, di 29. or/24-28 30. 17 or 23 or 29 33. 31 or 32 34. 12 and 30 and 33	**Surveillance**
31. Time factors/ 32. (delay$ or lagtime$ or timing or timely or "time to" or "time between" or "wait$ time$1" or interval$1 or late or early or pre or first or initia$ or start$).ti.	**Délais ou intervalles**
35. editorial.pt. 36. letter.pt. 37. news.pt. 38. case reports.pt. 39. exp "in vitro techniques"/ 40. animal/ 41. or/35-40 42. 34 not 41 43. limit 42 to (human and (english or french) and yr=2002-2017)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

ÉQUATION COMPLÉMENTAIRE POUR LES CHAPITRES 1 ET 2

((CIN[tiab] OR "cervical intraepithelial neoplasia"[tiab] OR LSIL[tiab] OR HSIL[tiab] OR "adenocarcinoma in situ"[tiab]) AND (cervix[tiab] OR cervical[tiab])) AND (colposcopy[tiab] OR cytology[tiab] OR "pap smear"[tiab] OR "pap smears"[tiab] OR "pap test"[tiab] OR "pap tests"[tiab] OR HPV[tiab] OR "human papillomavirus"[tiab] OR p16[tiab]) AND (treatment[ti] OR treated[ti] OR recurrence[ti] OR resid*[ti] OR "test of cure"[ti] OR conisation[ti] OR conization[ti] OR excision[ti]) AND (("2002/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang]))

ÉQUATION COMPLÉMENTAIRE POUR LE CHAPITRE 3

“Adenocarcinoma in situ”[tiab] AND (cervix[tiab] OR cervical[tiab]) AND margin*[tiab]

Filters activated: Clinical Trial, Guideline, Journal Article, Comparative Study, Meta-Analysis, Observational Study, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Publication date from 2002/01/01, Humans, English, French, Female.

TABLEAUX D'ÉVIDENCE

MÉTA-ANALYSES ET REVUES SYSTÉMATIQUES

Tableau 23 : Tableau d'évidence des méta-analyses sur les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade incluses dans le document

Référence	Période	Tranche d'âge	Pathologie/ situation clinique	Suivi	Examen de référence pour test diagnostique	Définition récidive	Nombre d'études	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
ARBYN2017	1975-2016	non précisé	traitement par excision (électrorésection à l'anse diathermique, conisation au bistouri froid ou laser) de CIN2+ confirmé histologiquement (voire CIN1+), les AIS sont inclus	cyto ou HPV entre 3 et 9 mois après traitement et suivi d'au moins 18 mois	cytologie ou histologie	CIN2+ à au moins 18 mois en post traitement	Total : 97 ; pour valeur diag des marges : 25 ; pour valeur diag d'HPV : 18	total: 44 446 femmes	taux marges de résection non saines après excision	non spécifié : 23,1 % [IC95 %=20,4-25,9] (94 études) ; I^2=97,7% ectocervical : 10,4 % [IC95 %=7,1-14,2] (17 études) ; I^2=98,0% endocervical : 11,0 % [IC95 %=8,2-14,2] (18 études) ; I^2=97,1% ecto et endocervical : 2,9 % [IC95 %=1,1-5,5] (7 études) ; I^2=97,7% après CKC : 20,2 % [IC95 %=14,3-26,7] ; I^2=98,3% après conisation laser : 17,8 % [IC95 %=12,9-23,2] ; I^2=95,4% après LEEP : 25,9 % [IC95 %=22,3-29,6] ; I^2=95,8%	CIN2+ inclut les AIS ; que traitement par excision ; hétérogénéité prise en compte dans le modèle ; pas de définition des marges	NP2
									échec de traitement (CIN2+ résiduel ou récurrence)	marges non saines : 17,1 % [IC95 %=12,7-22,1] ; I^2=89,4% marges saines : 3,7 % [IC95 %=2,5-5,1] ; I^2=91,8% marges non saines *vs* saines : RR=4,8 [IC95 %=3,2-7,2] ; I^2=84,4% marges non saines ectocervicales : 7,2 % [IC95 %=0,0-23,6] ; I^2=92,3% marges non saines endocervicales : 16,3 % [IC95 %=5,9-29,9] ; I^2=88,9% marges non saines ecto et endocervicales : 18,9 % [IC95 %=0,0-62,9] ; I^2=88,5% après CKC : 2,2 % [IC95 %=1,8-2,6] ; I^2=99,7% après conisation laser : 2,1 % [IC95 %=0,4-4,9] ; I^2=99,7% après LEEP : 6,7 % [IC95 %=4,6-9,3] ; I^2=90,1%		
									valeur diagnostique des marges pour CIN2+ (25 études)	sensibilité : 55,8 % [IC95 %=45,8-65,5] ; I^2=81,0% spécificité : 84,4 % [IC95 %=79,5-88,4] ; I^2=98,5%		

Référence	Période	Tranche d'âge	Pathologie/ situation clinique	Suivi	Examen de référence pour test diagnostique	Définition récidive	Nombre d'études	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
									valeur diagnostique d'HPV pour CIN2+ (18 études)	sensibilité : 91,0 % [IC95 %=82,3-95,5] ; I^2=53,7% spécificité : 83,8 % [IC95 %=77,7-88,7] ; I^2=96,4% sensibilité si marges non saines : 96,0 % [IC95 %=83,4-100,0] ; I^2=24,8% sensibilité si marges saines : 97,8 % [IC95 %=86,3-100,0] ; I^2=0,0% sensibilité marges non saines *vs* saines : 0,94 [IC95 %=0,86-1,02] spécificité si marges non saines : 82,7 % [IC95 %=64,7-95,5] ; I^2=92,1% spécificité si marges saines : 75,1 % [IC95 %=69,3-80,26] ; I^2=77,1% spécificité marges non saines *vs* saines : 1,10 [IC95 %=0,99-1,21]		
									valeur diagnostique marges *vs* HPV	ratio sensibilité marges *vs* HPV : 0,62 [IC95 %=0,53-0,72] ; I^2=49,7% ratio spécificité marges *vs* HPV : 1,01 [IC95 %=0,97-1,06] ; I^2=84,3%		
									valeur diagnostique marges et HPV combiné (5 études)	sensibilité : 99,1 % [IC95 %=94,7-100] ; I^2=0,0% spécificité : 57,6 % [IC95 %=47,4-67,5] ; I^2=93,2% ratio sensibilité combinaison *vs* HPV : 1,04 [IC95 %=0,97-1,11] ; I^2=0,0% ratio spécificité combinaison *vs* HPV : 0,75 [IC95 %=0,67-0,84] ; I^2=75,0%		
ONUKI2016	1996-2013	non précisé	femmes CIN2+ traitées par résection ou conisation laser ou cryothérapie	test HPV dans les 12 mois suivant le traitement	histologie	CIN2+ histologique	33 études prospectives et rétrospectives	5319 : 1667 génotypées 2 fois à partir de 12 études ; marges recueillies chez 2153 femmes dans 14	performance test HPV HR	21 % (1119/5322) envoyées en colposcopie. sensibilité=0,91[IC95 %=0,88-0,94] spécificité=0,83[IC95 %=0,82-0,84] VPP=0,28[IC95 %=0,26-0,31] VPN=0,99[IC95 %=0,99-1] HC2® : sensibilité=0,94 [IC95 %=0,91-0,96]; spécificité=0,84 [IC95 %=0,83-0,85] PCR : sensibilité=0,92[IC95 %=0,87-0,95]; spécificité=0,81 [IC95 %=0,79-0,83]	hétérogénéité entre les études non prise en compte	NP3

Référence	Période	Tranche d'âge	Pathologie/ situation clinique	Suivi	Examen de référence pour test diagnostique	Définition récidive	Nombre d'études	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
								études ; performance cyto *vs* combinaison cyto et test HPV chez 4232 femmes à partir de 22 études	performance génotypage HPV (persistance HPV entre le pré et le post traitement)	23,9 % (399/1667) positifs et envoyées en colposcopie. sensibilité=0,89[IC95 %=0,82-0,94] spécificité=0,83[IC95 %=0,81-0,85] VPP=0,28[IC95 %=0,24-0,33] VPN=0,99[IC95 %=0,98-0,99]		
									performance de la cytologie (seuil ASC-US), délai non précisé	22,2 % (813/3659) positifs et envoyées pour une colposcopie. sensibilité=0,74[IC95 %=0,68-0,79] spécificité=0,85[IC95 %=0,83-0,86] VPP=0,25[IC95 %=0,22-0,28] VPN=0,98[IC95 %=0,97-0,98]		
									performance du co-testing (cytologie + HPV HR)	28,2 % (645/2287) positifs et envoyées en colposcopie. sensibilité=0,92[IC95 %=0,87-0,96] spécificité=0,76[IC95 %=0,74-0,78] VPP=0,20[IC95 %=0,17-0,23] VPN=0,99[IC95 %=0,99-1,00]		
									risque absolu de lésion CIN2+	(HPV+) *vs* (HPV-) : OR=56,0[IC95 %=44,9-70,0] cyto≥ASC-US *vs* normale : OR=18,3[IC95 %=14,7-22,6] marges non saines *vs* saines : OR=6,45[IC95 %=5,0-8,4]		
									risque absolu selon cyto et test HPV	HPV+ et cyto + : 29,9 %[IC95 %=25,3-35] HPV+ et cyto - : 13,3 %[IC95 %=9,4-18,5] HPV- et cyto + : 5,8 %[IC95 %=3,0-11,1] HPV - et cyto - : 0,9 %[IC95 %=0,4-2,0]		
									risque absolu selon HPV et marges	HPV+ *vs* marges non saines : 67,5 %[IC95 %=52,3-80,2] HPV- *vs* marges non saines : 1,3 %[IC95 %=0,4-12,5] HPV+ et marges non saines *vs* HPV- et marges non saines : OR=289,1[IC95 %=63,0-1325,1; p<0,001] marges non saines et HPV- *vs* marges saines et HPV- : 0,9 %[IC95 %=0,4-2,2]		
CENDEJAS2015	-2013	non précisé	non précisé	non pertinent	non pertinent	non applicable	6 études	non précisé	résumé	toutes les études sauf une tendent à montrer une diminution de l'intérêt et du désir sexuel, de la fréquence des rapports et une augmentation des sentiments négatifs par rapport au sexe		NP4
FREDERIKSEN2015	1993-2013	non précisé	patientes informées du diagnostic de CIN ou ayant reçu leur traitement ; études de cohortes	non pertinent	non pertinent	non applicable	16 études	non précisé	résultats d'études longitudinales	anxiété : plutôt significativement améliorée après suivi qu'après traitement ou après traitement qu'après colpo aspects sexuels : plutôt détérioration ou pas de différence statistique entre après traitement et avant colpo ou traitement	revue systématique et non méta-analyse	NP3

Référence	Période	Tranche d'âge	Pathologie/ situation clinique	Suivi	Examen de référence pour test diagnostique	Définition récidive	Nombre d'études	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
			avec patientes étant leur propre témoin ou études avec deux groupes distincts de cas et témoins						résultats d'études transversales	globalement pas de différence significative entre post traitement ou post suivi post traitement et après suivi pour résultats normaux ou cancer sur les aspects : anxiété, aspects sexuels, qualité de vie		
ARBYN2012	1997-2011	non précisé	CIN2/3 histo	à 3-9 mois: cyto et test HPV et colpo et histo si anormal suivi ≥ 18 mois: colpo et histo	histologie	CIN2+ histologique	15 dont 8 HC2® et 7 PCR	non précisé	valeurs diagnostiques test HPV et cytologie	<u>test HC2®/PCR</u> sensibilité=92,9 [IC95 %=85,0-96,8] spécificité=81,3 [IC95 %=74,7-86,5] <u>cyto</u> sensibilité=72 [IC95 %=66-78] spécificité=84 [IC95 %=80-87]		NP2
									valeurs diagnostiques comparées test HPV *vs* cyto	sensibilité=1,25 [IC95 %=1,15-1,36] ; I^2=0,0% spécificité=0,97 [IC95 %=0,93-1,02] ; I^2=60,2%		
									valeur diagnostique combinée test HPV et cyto *vs* HPV seul	pas de différence significative pour sensibilité mais significativement moins spécifique que test HPV seul: sensibilité relative=1,07 [IC95 %=0,97-1,16] spécificité relative=0,91 [IC95 %=0,88-0,94]		
KOCKEN2012A	2003-2011	19-83 ans	traitement par électrorésection à l'anse diathermique ou conisation au bistouri froid pour CIN2/3	à 6 mois: au moins 2 méthodes parmi cyto, test HPV (HC2® ou PCR) et co-test (HPV et cyto) suivi ≥ 12 mois	histologie	CIN2+ histologique (CIN2, CIN3, AIS, cancer invasif)	8	1513	valeurs diagnostiques à 6 mois	<u>cytologie</u> sensibilité=0,79 [0,72-0,85] ; I^2=0,0% spécificité=0,81 [0,74-0,86] ; I^2=85,6% DOR=13,81 [9,17-20,80] ; I^2=2,2% <u>test HPV</u> sensibilité=0,92 [0,87-0,96] ; I^2=0,0% spécificité=0,76 [0,67-0,84] ; I^2=92,3% DOR=34,68 [18,87-63,73] ; I^2=0,0% <u>co-test</u> sensibilité=0,95 [0,91-0,98] ; I^2=0,0% spécificité=0,67 [0,60-0,74] ; I^2=85,2% DOR=35,86 [17,59-73,11] ; I^2=0,0%	étude plus ancienne qu'ONUKI2016 et reprenant des études également incluses dans ONUKI2016 mais avec méthodologie plus robuste ; hétérogénéité prise en compte	NP2
									performance comparée HPV HR *vs* cytologie	à 6 mois sensibilité relative=1,15 [1,06-1,25] *vs* cyto ; p=0,001 spécificité relative=0,95 [0,88-1,02] *vs* cyto ; p=0,13		

Tableau 24 : Tableau d'évidence des méta-analyses sur les AIS incluses dans le document

Référence	Période	Tranche d'âge	Pathologie/situation clinique	Suivi	Examen de référence pour test diagnostique	Nombre d'études	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
JIANG2017	1980-2015	moyenne < 40 ans sauf dans 1 étude où moyenne=45,1 ans	traitement par conisation au bistouri froid ou électrorésection à l'anse diathermique pour AIS histo non concomittant à carcinome	1-286 mois ; récidive= AIS ou adénocarcinome	histo	18 études rétrospectives	1559	taux de maladie résiduelle (4 études)	17/186 (9,1 %) après LEEP vs 39/350 (11 %) après CKC ; p=0,95 ; hétérogénéité non significative si marges non saines : 17/61 (28 %) LEEP vs 36/94 (38 %) CKC ; p=0,18 ; hétérogénéité non significative si marges saines : taux plus faible mais différence non significative		NP4
								taux de récidive (5 études)	10/142 (7 %) LEEP vs 10/177 (5,6 %) CKC; p=0,79; hétérogénéité non significative		
BAALBERGEN2014	1966-2013	moyenne comprise entre 25 et 44 ans selon les études	traitement par conisation au bistouri froid, électrorésection à l'anse diathermique ou conisation laser pour AIS	moyenne/médiane de suivi pour récurrence entre 12 et 120 mois ; marges saines= marges sans AIS	hétérogène	41 dont 3 prospectives et le reste rétrospectives	2125	taux AIS, CIN ou cancer résiduel sur 35 études (n=2125)	75/454 (16,5%) avec marges saines 252/511 (49,3 %) avec marges non saines	histologie diag/récidive non précisée dans toutes les études	NP4
								taux lésion invasive en résiduel (13 études)	3/454 (0,7 %) avec marges saines 30/511 (5,9 %) avec marges non saines		
								taux de récurrence AIS ou cancer sur 36 études (n=1277)	64/1277 (5%) 26/870 (3%) avec marges saines 23/135 (17 %) avec marges non saines		
								taux de récurrence cancer sur 36 études (n=1277)	17/1277 (1,3%) 4/870 (0,5%) avec marges saines 5/135 (3,7 %) avec marges non saines		
								comparaison taux de récurrence entre LEEP et CKC sur 4 études (n=704)	9-29% LEEP vs 6-11 % CKC		
SALANI2009	1952-2007	31-44,2 ans, moyenne= 36,9 ans	AIS sur pièce opératoire (non concomitant avec lésion invasive) et avec statut des marges déterminé ;	12,0-64,8 mois, moyenne=39,2 mois ; récidive ou maladie résiduelle : AIS ou adénocarcinome ;	histo	33 études	1278	taux de lésion résiduelle sur la seconde conisation	en fonction statut marges : risque=4 [IC95 %=2,62-6,33] ; p<0,001 54/266 (20,3%) AIS chez patientes marges saines sur conisation initiale 180/341 (52,8 %) AIS chez patientes marges non saines sur conisation initiale		NP4

Référence	Période	Tranche d'âge	Pathologie/situation clinique	Suivi	Examen de référence pour test diagnostique	Nombre d'études	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
			Pas de détail sur la technique de réalisation de curetage endocervical	maladie résiduelle= deuxième traitement dans les 6 mois				taux de récidive	en fonction statut marges : risque=2,5 [IC95 %=1,05-6,22] ; p<0,001 15/573 (2,6%) marges saines 19/98 (19,4 %) marges non saines		
								Précision diagnostique du curetage endocervical à la conisation pour prédire lésion résiduelle ou récidive	variation entre 58 et 100 %		
								risque d'adénocarcinome invasif (13 études - 10 rétrospectives et 3 séries de cas)	29 cas 5,2 % marges non saines 0,7 % marges saines		

DONNÉES ORIGINALES

Tableau 25 : Tableau d'évidence des études sur données originales sur les lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade incluses dans le document

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
SPINILLO2016	prospective	2007-2014	Italie	moyenne entre 33,8 et 42,1 ans	CIN1 histo persistant (minimum 2 fois dans les 2 ans) avec colpo satisfaisante et traité par électrorésection à l'anse diathermique	à 6 mois, 1 an puis annuellement : cyto, colpo et test HPV (INNO-LiPA®) ; suivi > 1 an : 12-121 mois, médiane=25 mois ; persistance HPV : même sous type HPV	CIN1+ histo	252	délai diagnostic récidive	24-36 mois, médiane=28 mois		
									Incidence récidive	<u>incidence cumulée tout type de lésion</u> à 2 ans : 14,6 % (26/178) à 3 ans : 34,4 % (44/128) <u>incidence cumulée CIN2+</u> à 1 an : 0 à 2 ans : 2,3 % (4/176) à 3 ans : 5,5 % (7/128) <u>incidence cumulée CIN3</u> à 2 ans : 1,1 % (2/176) à 3 ans : 2,3 % (3/128)		
									facteur de risque de récidive (analyse multivariée)	<u>persistance HPV</u> OR CIN1=3,1 [IC95 %=1,8-5,1] OR CIN global=2,9 [IC95 %=1,8-4,6] <u>infection HPV globale</u> OR CIN1=3,1 [IC95 %=1,9-5] OR CIN global=2,9 [IC95 %=1,8-4,6] <u>âge</u> OR CIN2/3=0,94 [IC95 %=0,88-0,98] <u>HPV multiple</u> OR CIN2/3=3,1 [IC95 %=1,1-8,9]		
REBOLJ2012	linkage de registres	1994-2006	Pays-Bas	moyenne= 35,9 ans (SD=8,6 ans)	patientes traitées pour CIN1 à 3 avec 3 cytologies normales consécutives en post-traitement	cytologie à 6, 12 et 24 mois post-traitement puis dépistage si toutes normales ; suivi moyen : 4,1 ans	Cancer cervical	38 956 CIN1 à 3 dont 8837 CIN1	risque de cancer cervical à 10 ans (par rapport à diagnostic initial CIN3)	diagnostic initial CIN1 : HR=1,3 [IC95 %=0,4-3,7] diagnostic initial CIN2 : HR=143 [IC95 %=0,5-4,2]	bonne qualité générale de l'étude mais résultats exploités très secondaires	NP3
POOMTAVORN2009	rétrospective	2004-2008	Thaïlande	36,2 ans (SD=9,4)	patientes avec CIN1 histologique ; une partie des patientes ont été suivies sans traitement, une partie ont eu une cryothérapie	cytologie à 6 et 12 mois	CIN1+ histo	38 (après cryothérapie)	délai diagnostic de récidive	à 6 mois : n=4 CIN1, n=0 CIN2/3 à 12 mois : n=0 CIN1, n=0 CIN2/3		NP4
ALONSO2007	non précisé	1998-2005	Espagne	moyenne= 36,7 ± 9,4 ans	patientes traitées par électrorésection à l'anse diathermique	à 6, 12, 18 et 24 mois : cytologie et colposcopie (premier contrôle à	CIN1+ histo ou au moins 2 cyto consécutives	52	performances diagnostiques cytologie à 6 mois	sensibilité : 88,2 [IC95 %=72,9-100] spécificité : 91,4 [IC95 %=82,1-100] VPP : 83,3 [IC95 %=65,6-100] VPN : 94,1 [IC95 %=86,3-100]	design de l'étude non précisé mais probablement	NP4

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
					pour CIN1 histo	3 mois si marges non saines) ; à 6 et 12 mois : test HPV (HC2®)	LSIL		performances diagnostiques test HPV à 6 mois	sensibilité : 100 [IC95 %=np] spécificité : 80,0 [IC95 %=66,7-93,3] VPP : 70,8 [IC95 %=49,2-92,4] VPN : 100 [IC95 %=np]	rétrospectif	
									facteur de risque de récidive (analyse multivariée)	non significatif : âge, marges, charge virale prétraitement significatif : charge virale post traitement (doublement) : OR=2,3 [IC95 %=1,22-4,31]		
									délai diagnostic récidive	moyenne=8,8 ± 8,9 mois (3-36 mois)		

Tableau 26 : Tableau d'évidence des études sur données originales sur les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade incluses dans le document

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
CHEN2019	rétrospective	2011-2015	Chine	moyenne = 46±10 ans pour groupe avec persistance et 40±8 pour groupe sans persistance	traitement par électrorésection à l'anse diathermique pour HSIL histo	à 6 mois : test HPV (HC2®), cytologie et colposcopie ; biopsie si anomalie à l'un des examens	HSIL histo	3573	facteur de récidive (multivarié)	significatif : âge > 50 ans, marges non saines		NP4
									performances diagnostiques de la cytologie (seuil ASC-US) à 6 mois	sensibilité=31,71 [IC95 %=29,81-33,60] spécificité=91,32 (IC95 %=90,18-92,46] VPP=6,13 [IC95 %=5,16-7,112] VPN=98,68 [IC95 %=98,22-99,14]		
									performances diagnostiques du test HPV à 6 mois	sensibilité=56,10 [IC95 %=54,08-58,11] spécificité=80,68 (IC95 %=79,08-82,28] VPP=4,94 [IC95 %=4,06-5,81] VPN=99,04 [IC95 %=98,64-99,43]		
									performances diagnostiques de la combinaison cytologie et test HPV à 6 mois	sensibilité=60,98 [IC95 %=59,00-62,95] spécificité=76,54 (IC95 %=74,82-78,26] VPP=4,44 [IC95 %=3,60-5,28] VPN=99,10 [IC95 %=98,71-99,48]		
DEMARQUET2019	prospective	2013-2014	France	21-71 ans (moyenne=35 ans)	patientes traitées par électrorésection à l'anse diathermique pour lésions HSIL histo	à 6 mois : cyto et colpo si normal : cyto et colpo à 6 mois puis cyto annuelle si cyto ≥ ASCUS : colpo +/- biopsie suivi médian : 25,8 mois	HSIL histo	216	délai diagnostic récidive	moyenne = 11,4 mois (SE=2,9)	certaines patientes ont déjà pu avoir eu un traitement dans leurs antécédents	NP2
									facteurs de risque de récidive (multivarié)	non significatif : dimensions de la pièce de résection (volume, épaisseur, longueur, circonférence), statut des marges (en général), marges exocervicales +, type d'anesthésie significatif âge > 38 ans : HR=11,9 [IC95 %=1,6-86,0] antécédent d'excision : HR=21,6 [IC95 %=3,5-135,3] Non utilisation de la colposcopie pendant le traitement : HR=6,4 [IC95 %=1,1-37,7] marges endocervicales positives : HR=14,4 [IC95 %=2,0-101,1]		
ANDERSSON2018	transversale	non précisé	Suède	>75% des patientes ≤40 ans	conisation pour CIN2+	à 5 mois, réception d'un courrier pour le suivi ; à 6 mois, auto-prélèvement HPV (Real	non applicable	479	caractéristiques des patientes (analyse univariée)	>50% en couple et ont fait des études supérieures <25% célibataires (veuves et divorcées inclues) <1/4 ont un revenu annuel brut <28800$ USD >75% ont un emploi	analyse sans gestion des données manquantes	NP3

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
						Time HR HPV) et auto-questionnaire puis examen gynécologique, le tout à la clinique ; questionnaire sur données socio-démographiques, modalités de déplacement à la consultation, connaissances sur CIN, HPV et risque de cancer du col de l'utérus, auto-évaluation du risque de cancer du col, et enfin sur auto-prélèvement (faisabilité et confiance en l'auto-prélevement, au test HPV réalisé par un professionnel et à la cytologie, capacité à réaliser l'auto-prélèvement au domicile de la patiente avant consultation gynécologique)			faisabilité de l'auto-prélèvement HPV selon les patientes	3/4 capables de l'utiliser à leur domicile avant la consultation gynécologique raisons les plus citées: "gain de temps" et "facilité d'utilisation" >85% sont d'accord sur la facilité d'utilisation l'inquiétude la plus fréquente est sur la fiabilité		
									confiance des patientes dans les différents tests	>80% score élevé (≥7) pour tests par des professionnels 54,3 % score élevé (≥7) pour auto-prélèvement 75 % score élevé (≥7) pour cytologie		
									association faisabilité auto-prélèvement avec différents facteurs (analyse bivariée)	pas significatif avec âge, revenus, niveau d'éducation et statut marital		
									faisabilité de l'autoprélèvement selon différents critères	échelle de "connaissances spécifiques" ajustées sur l'âge, revenu annuel et éducation : OR=1,13[IC95 %=1,01-1,26] modalité de transports >35km : OR=1,94[IC95 %=1,01-3,74] confiance en l'auto-prélèvement HPV (score>6) : OR=9,14[IC95 %5,10-16,4] échelle de "connaissances spécifiques" non ajustée : 1,21[IC95 %1,06-1,39]		
									pour les patientes s'estimant à plus haut risque de cancer (n=74)	score de "connaissances spécifiques" plus élevé que pour l'ensemble des patientes, p=0,009 confiance dans test HPV par professionnels et dans test HPV par auto-prélèvement similaire à celle des autres patientes, mais confiance plus élevée pour la cytologie que les autres patientes (p=0,01)		
									pour les patientes à plus faible revenu et niveau d'éducation (n=62)	score de "connaissances spécifiques" plus faible, p=0,00006 auto-évaluation du risque de cancer du col plus faible, p=0,01 confiance dans test HPV par professionnels similaire à celle des autres patientes confiance plus élevée pour test HPV par auto-prélèvement (p=0,008) confiance plus faible pour cytologie (p<0,0001)		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total		Résultats	Biais éventuel / remarque	NP
BOGANI2018	rétrospective	1998-2015	Italie	moyenne = 35,4 ans (±11,3)	conisation pour CIN2+	cyto, colpo et biopsie si nécessaire sous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement ; test HPV à 6 mois	CIN2+	1503	facteurs de risque de récidive (multivarié)	non significatif âge, antécédent d'infection HPV, type d'HPV, infection multiple à HPV, CIN3 *vs* CIN2 histo significatif infection VIH : HR = 8,22 [IC5 %=3,81-17,7] marges non saines : HR = 26,2 [IC95 %=14,1-48,7] persistance HPV après traitement : HR = 6,82 [IC95 %=4,15-11,21]		NP4
BRUHN2018	rétrospective	2013-2016	Danemark	20-77 ans, moyenne=35,6 ans	conisation pour CIN2+ histologiquement confirmées	à 6 mois et pendant 3 ans : histo, cyto, test HPV (Cobas® 4 800)	CIN2+ histologique	128	valeur diagnostique du test HPV seul et de co-tests	marges, cyto et HPV: sensibilité=100% ; spécificité=45,8% ; VPP=8,5% ; VPN=100% marges et HPV: sensibilité=100% ; spécificité=45,9% ; VPP=8,3% ; VPN=100% HPV seul: sensibilité=83,3% ; spécificité=69,7% ; VPP=11,9% ; VPN=98,8% cyto et HPV: sensibilité=83,3% ; spécificité=69,2% ; VPP=11,9% ; VPN=98,8% marges et cyto: sensibilité=83,3% ; spécificité=63,3% ; VPP=10,2% ; VPN=98,7%	pas d'IC pour les valeurs diagnostiques données	NP4
BYUN2018	non précisé	2010-2014	Corée du Sud	moy = 35,1 ans (±8,8) pour HPV + et 35,6 ans (±8,9) pour HPV -	traitement par conisation au bistouri froid ou anse diathermique pour CIN2/3 ou CIS)	cytologie : tous les 3 mois pendant 1 an, tous les 6 mois la 2ème année puis annuellement ; test HPV (HPV DNA chip) : tous les 6 mois pendant un an puis annuellement	CIN HG histo	172	facteurs de risque de récidive	non significatif en uni et multi varié : âge, statut des marges, type de traitement	type d'étude non précisé dans l'article et pas d'assurance que confirmation histologique avant traitement	NP4
CUELLO2018	rétrospective	2007-2014	Chili	21-60 ans (moyenne= 36,3± 8,5 ans)	patientes traitées par LEEP avec confirmation histologique de CIN2+	cytologie tous les 6 mois ; durée de suivi moyen : 29,4 mois [IC95 %=27,1-31,7]	CIN2+ histo	188	facteurs de risque de récidive	non significatif en univarié âge au premier rapport sexuel, nombre de partenaires sexuels, parité, tabagisme, mutivarié non significatif : âge, statut des marges, histo du cône significatif : curetage positif au moment de la conisation		NP4

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats	Biais éventuel / remarque	NP
LILI2018	rétrospective mais sur recueil prospectif	non précisé	Grèce	non précisé	exérèse (électrorésection à l'anse diathermique ou bistouri froid) chez CIN 2 ou/et 3 histo	à 3, 6 et 12 mois puis tous les ans : cyto, colpo et examen pelvien ; si anomalie : histo ; suivi : 6-266 mois, moyenne=77,1 mois 0 cancer invasif retrouvé	CIN 2/3 ou cancer invasif	804	délai diagnostic	6-235,3 mois, médiane=46,5 mois 12 CIN1 diagnostiqués entre 3,2 et 80,7 mois (médiane=10,5 mois) qui ont régressé sans traitement : 1,5 % [IC95 %=0,8-2,7]	étude rétrospective mais sur recueil prospectif (cohorte)	NP3
SAND2018	cohorte nationale	1978-2012	Danemark	18-90 ans, médiane=32 ans 40 % ≤ 40 ans	conisation "CIN3" histo avec suivi "CIN3": inclut dysplasie sévère, carcinome in situ, AIS et CIN3	suivi par linkage de base de données (registre danois) et donc probablement selon les recommandations en vigueur	cancer cervical	59464	risque de cancer cervical chez patientes avec conisation pour "CIN3" histo selon le type de "CIN 3" *vs* cyto normale (ajusté sur l'âge et niveau d'éducation)	<u>dysplasie sévère:</u> global : HR=1,43 [IC95 %=1,17-1,75] de 1 à 4 ans : HR=1,56 [IC95 %=1,12-2,17] de 5 à 9 ans : HR=1,06 [IC95 %=0,70-1,62] de 10 à 14 ans : HR=1,28 [IC95 %=0,79-2,10] de 15 à 19 ans : HR=2,11 [IC95 %=1,22-3,63] de 20 à 24 ans : HR=1,39 [IC95 %=0,52-3,72] ≥25 ans : HR=2,68 [IC95 %=1,11-6,47] <u>carcinome in situ</u> global : HR=2,64 [IC95 %=2,22-3,14] de 1 à 4 ans : HR=2,65 [IC95 %=1,91-3,66] de 5 à 9 ans : HR=3,13 [IC95 %=2,34-4,19] de 10 à 14 ans : HR=2,21 [IC95 %=1,45-3,36] de 15 à 19 ans : HR=1,79 [IC95 %=0,96-3,33] de 20 à 24 ans : HR=3,44 [IC95 %=1,79-6,63] ≥25 ans : HR=2,42 [IC95 %=1,00-5,82]	article mêlant lésions malpighiennes et AIS mais conservé car données sur suivi à long terme et résultats spécifiques donnés pour chaque type de lésion (seuls extraits ici)	NP2
ANDERSSON2017	transversale	non précisé	Suède	>75% des patientes ≤40 ans	femmes traitées pour CIN2+ et qui ont eu un premier suivi à 6	à 6 mois un questionnaire auto-administré portait sur : - données socio-	non applicable	479	caractéristique des patientes (analyse univariée)	≥42000$ de revenu annuel brut pour la majorité ; ~25 % gagnent plus de 93400$ >50% ont fait des études supérieures et sont en couple >75% ont un emploi	conseils à donner aux patientes	NP3

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
					mois post traitement	démographiques - connaissances sur HPV, CIN et risque du cancer du col de l'utérus - auto-évaluation sur le niveau de connaissances et risque de développer un cancer du col de l'utérus - demandes d'informations complémentaires sur HPV (et sources)			auto-évaluation du risque d'avoir un cancer du col de l'utérus (risque ≥7 = risque réaliste)	risque ≥7 sur une échelle de 10 pour 63,7 % des patientes risque modéré ou faible pour 30 % des patientes ~ 85 % pensent à un suivi 2 fois par an (35,9 %) ou 1 fois par an (49,3 %)		
									connaissances des patientes sur HPV, CIN et cancer du col de l'utérus	<u>% de connaissances aux 14 questions varient substantiellement</u> seulement 2 réponses correctes par au moins 80 % des patientes (sur existence HPV et qu'une longue période de modification cellulaire peut mener à un cancer du col) 13,2 % de réponses correctes pour certains types HPV pouvant entrainer d'autres cancers chez la femme et l'homme moins de la moitié savent qu'il exite différents types HPV, concerne la femme comme l'homme, HPV plus souvent retrouvé chez les jeunes et HPV peut mener à des condylomes 30 % des femmes considèrent leurs connaissances sur HPV comme bonnes		
									items composant l'échelle de "connaissances spécifiques"	HPV est sexuellement tansmissible HPV peut être asymptomatique HPV peut persister et évoluer en CIN CIN peut mener à un cancer du col la vaccination peut protéger contre CIN et cancer du col dépistage important même si la personne est vaccinée		
									Lien entre échelle c connaissances et caractéristiques de patientes	Les plus jeunes femmes perçoivent moins le risque de développer un cancer du col sans suivi gynécologique régulier : p=0,002 corrélation inverse entre âge et échelle de de connaissances : p=0,039 corrélation directe entre revenu brut annuel et échelle de connaissances : p=0,003 corrélation directe éducation et échelle de connaissances : p=0,000 fréquence perçue d'un suivi gynéco régulier avec le risque de développer un cancer du col : p=0,00001 échelle de connaissances correlée au risque perçu de cancer du col : p=0,02 patientes considérant leurs connaissances comme bonnes ont un score plus élevé sur l'échelle de connaissances : p=0,0000		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
									Facteurs associés à l'évaluation réaliste de leur risque de cancer (analyse multivariée: logistique binomiale ajustée)	âge : OR=2,06 [IC95 %=0,70-6,02] revenu annuel : OR=1,61 [IC95 %=0,69-3,76] éducation : OR=1,35 [IC95 %=0,64-2,83] échelle de connaissance : OR=11,27 [IC95 %=5,63-22,6]		
									demandes de plus d'informations de la part des professionnels ou d'autres sources	>2/3 demandent plus d'informations Les femmes qui n'ont pas indiqué une bonne connaissance des HPV et qui n'ont pas évalué de manière réaliste leur risque de cancer *vs* celles qui ont indiqué une bonne connaissance des HPV et qui n'ont pas évalué de manière réaliste leur risque de cancer : pas de différence significative. Celles qui n'ont pas évalué de manière réaliste leur risque de cancer et ne pensent pas avoir une bonne connaissance des HPV : 64,1 % demandent auprès des professionnels et 42,3 % demandent sur internet. Celles qui n'ont pas évalué de manière réaliste leur risque de cancer et pensent avoir une bonne connaissance des HPV : 68,8 % demandent auprès des professionnels et 40,6 % demandent par courrier postal. Les patientes souhaitant plus d'informations des professionnels et par le travail ou l'école étaient plus jeunes : p=0,002. Les patientes souhaitant plus d'informations par la télévision ou la radio, ou par courrier postal gagnaient moins d'argent : p=0,001 et p=0,048 respectivement les patientes moins éduquées veulent plus d'informations par la télévision ou la radio : p=0,03.		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats	Biais éventuel / remarque	NP
CEBALLOS2017	non précisé	2008-2011	Canada	Médiane : 32 ans (10ème - 90ème percentiles : 24-48)	traitement par électrorésection à l'anse diathermique pour suspicion CIN2+ ou CIN2+ histo avec au moins un test HPV valide dans les 18 mois et un résultat histo dans les 36 mois post test HPV	sur 36 mois : à 6 mois : colposcopie et curetage endocervical ; à 12 mois : colposcopie, curetage endocervical et test HPV (HC2®) ; si les 3 tests sont négatifs : cyto annuelle ; test HC2® post LEEP: 2-18 mois, médiane = 12 mois	CIN2, CIN3 ou cancer microinvasif histologique	2 340 (environ 7 n'ont pas eu d'histo ou une histo normale)	valeur diagnostique test HPV (HC2®) à 18 mois	sensibilité=77,1% [IC95 %=69,6-83,5] spécificité=84,4% [IC95 %=82,5-85,6] VPP=25,7% [IC95 %=21,7-29,9] VPN=98,1% [IC95 %=97,4-98,7] <u>pour âge <30 ans vs >30 ans</u> sensibilité=83,6% [IC95 %=71,2-92,2] *vs* 73,5 % [IC95 %=65,6-81,9] spécificité=80,3% [IC95 %=77,2-83,1] *vs* 86,4 % [IC95 %=84,6-88,1], p=0,0002	certaines partientes ont un conisation antérieure ; pas d'histo CIN pour toutes les patientes ; méthodologie de faible qualité mais étude gardée pour les résultats selon l'âge	NP4
EBISCH2017	linkage de bases de données	1990-2015	Danemark	médiane = 35 ans pour CIN3 et 36 ans pour témoins	patientes ayant eu un diagnostic de CIN3 ou d'un naevus bénin sans CIN3 associé (population témoins)	non décrit suivi médian : 14 ans (4-25 ans)	cancers de la vulve, du vagin, du périnée, de l'anus et de l'oro-pharynx + lésions intra-épithéliales grade 3 de l'anus, de la vulve et du vagin	178 036 (89 018 avec CIN3 et 89 018 témoins)	Incidence rate ratio (IRR) femmes avec antécédent CIN3 *vs* sans antécédent (multivarié)	cancer du vagin : IRR = 86,08 [IC95 %=11,99-618,08] VAIN3 : IRR = 25,65 [IC95 %=10,50-62,69] cancer anal : IRR = 3,85 [IC95 %=2,32-6,37] AIN3 : IRR = 6,68 [IC95 %=3,64-12,25] cancer de l'oropharynx : IRR = 5,51 [IC95 %=1,22-24,84] résultats similaires en excluant la première année de suivi	pas de précision comme quoi les lésions CIN3 initiales ont été traitées mais on peut penser que c'est le cas compte tenu du type de lésion	NP2

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
GARUTTI2017	prospective	2008-2013	Italie	69,3 % entre 30-49 ans	traitement par électrorésection à l'anse diathermique sous colpo pour CIN2+ cyto et histo	à 6 mois : test HPV (HC2®), cyto et colposcopie ; si les 3 tests sont négatifs à 6 mois : cyto et colpo à 18 mois puis cyto chaque année pendant 3 ans ; si au moins un test positif : cyto et colpo à 12, 18 et 24 mois ; si test HPV+ à 6 mois sans CIN2+ en suivi et cyto- et colpo- à 24 mois : cyto tous les ans pendant 3 ans ; biopsie si colpo anormale	CIN histologique	310 dont 125 CIN2 et 185 CIN3	délai au diagnostic de récidive	<u>femmes HPV- (n=172) à 6 mois</u> 15,7 % (27/172) colpo + biopsies dans les 18-24 mois 22/27 CIN1 5/27 biopsie négative <u>femmes HPV+ (n=138) à 6 mois</u> 27,5 % (38/138) colpo + biopsies dans les 24 mois 21/38 CIN1 et 17/38 CIN2/3		NP3
POLMAN2017	analyse post hoc d'une cohorte prospective multicentrique	2010-2012	Pays-Bas	19-59 ans (médiane : 35 ans)	traitement par électrorésection à l'anse diathermique de CIN2/3 histo	suivi à 6 et 12 mois : à 6 mois : cyto, test HPV (PCR) et double immuno p16/Ki67 ; envoi en colpo si cyto≥BMD ou ≥ASC-US et/ou test HPV+ et/ou double immuno+ ; Pour les femmes sans récidive à 6 mois : cyto, HPV et double immuno à 12 mois	CIN2/3 histo	299	performances du double immuno p16/Ki67	sensibilité : 69,2 % [IC95 %=54,7-83,7%] spécificité : 90,4 % [IC95 %=86,8-94%] VPP : 51,9 % [IC95 %=38,3-65,5%] VPN : 95,1 % [IC95 %=92,5-97,8%] taux colposcopie : 17,4 %		NP2
									performances de la cytologie	sensibilité : 82,1 % [IC95 %=70,0-94,1%] spécificité : 70,8 % [IC95 %=65,2-76,3%] VPP : 29,6 % [IC95 %=21,0-38,2%] VPN : 96,3 % [IC95 %=93,7-99,0%] taux colposcopie : 36,1 %		
									performances du test HPV	sensibilité : 84,6 % [IC95 %=73,3-95,9%] spécificité : 76,2 % [IC95 %=71-81,3%] VPP : 34,7 % [IC95 %=25,2-44,3%] VPN : 97,1 % [IC95 %=94,7-99,4%] taux colposcopie : 31,8 %		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
									performances de l'association double immuno p16/Ki67 et test HPV	sensibilité : 87,2 % [IC95 %=76,7-97,7%] spécificité : 74,2 % [IC95 %=68,9-79,5%] VPP : 33,7 % [IC95 %=24,4-42,9%] VPN : 97,5 % [IC95 %=95,3-99,7%] taux colposcopie : 33,8 %		
									performances de l'association cytologie et test HPV	sensibilité : 89,7 % [IC95 %=80,2-99,3%] spécificité : 58,1 % [IC95 %=52,1-64,1%] VPP : 24,3 % [IC95 %=17,3-31,3%] VPN : 97,4 % [IC95 %=94,9-99,9%] taux colposcopie : 48,2 %		
									performances comparées du double immunomarquage aux autres examens	sensibilité *vs* cytologie *:* non significatif sensibilité plus faible *vs* test hrHPV *:* 0,82 [IC95 %=0,68-0,99] spécificité plus élevée *vs* cyto *:* 1,28 [IC95 %=1,19-1,37) spécificité plus élevée *vs* test hrHPV *:* 1,19 [IC95 %=1,12-1,26] VPP plus élevée *vs* cyto + test hrHPV (p<0,001) VPN non significative *vs* cyto VPN plus faible *vs* test hrHPV (p=0,096) taux de colposcopie *:* 17,4 % double immuno *vs* 36,1 % cyto; p<0,001 taux de colposcopie *:* 17,4 % double immuno *vs* 31,8 % test hrHPV; p<0,001		
									performances comparées de l'association p16/Ki67 + test HPV *vs* association cyto + test hrHPV	sensibilité *:* 0,97 [IC95 %=0,92-1,03] spécificité *:* 1,28 [IC95 %=1,19-1,38] VPP *:* plus élevée ; p<0,001 VPN *:* p=0,92 taux colpo plus faible *:* p<0,001		
TANAKA2017	rétrospective	2007-2014	Japon	20-83 ans, médiane=38,5 ans	traitement HSIL histo par conisation	0-107 mois, médiane=19 mois suivi à 3-4 mois par cytologie	HSIL histo	522	facteurs de risque de récidive	<u>en univarié</u> non significatifs *:* parité, tabagisme, nombre de pièces de résection <u>en multivarié</u> non significatif *:* visibilité de la jonction âge *:* HR=3,6 [IC95 %=1,36-10,3] marges *:* HR=13,44 [IC95 %=5,07-46,37] présence de 2 facteurs de risque (âge et marges) *:* pronostic moins bon *vs* 1 facteur ou 0 facteur de risque *:* p<0,001		NP4

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
									probabilité de suivi sans lésion ultérieure pour patientes âgées avec marges non saines	à 2, 3 et 6 ans = 0,64, 0,59 et 0,39 respectivement		
AYHAN2016	rétrospective	2007-2015	Turquie	25-75 percentiles=33-42 ans, médiane=37 ans	traitement par résection à l'anse diathermique pour CIN2/3 ; 2ème traitement si marges non saines (=présence CIN2/3 au niveau de l'exocol)	non précisé	CIN2, CIN3 ou lésion micro-invasive histologique	115 dont 75 CIN2 et 29 CIN3	facteurs de risque de récidive (multivarié)	non significatifs *:* âge, parité, délai entre conisation initiale et traitement suivant, diamètre de la lésion, ménopause, tabac, cytologie prétraitement, histo initiale, curetage endocervical, implication endocervicale, implication de tissu glandulaire ; significatifs *:* nombre de balayages (multiples *vs* unique) *:* OR=5,967 [IC95 %=2,183-16,311] ≥50% circonférence cervicale impliquée *:* OR=5,073 [IC95 %=1,501-17,146]	étude de mauvaise qualité, il manque des descriptions dans l'article et on comprend qu'il ne s'agit pas forcément du premier traitement des patientes	NP4
GARLAND2016	analyse secondaire d'un essai de Phase III randomisé, contrôle en double aveugle	non précisé	multiples	15-25 ans au moment de la vaccination	patientes vaccinées ou dans groupe contrôle puis traitées pour lésion cervicale et sans récidive dans les 60 jours	suivi recommandé selon reco de chaque pays suivi maximal : 48 mois	CIN2+	190 dans le bras vaccin / 264 dans le bras témoin	taux d'incidence de récidive	groupe vaccin : 0,24 [IC95 %=0,01-1,32] groupe témoin : 2,01 [IC95 %=0,92-3,81]	population particulière et différente de celle du reste du projet : toutes les patientes ont moins de 25 ans ; traitement pas uniquement pour des lésions de haut grade	NP2
									efficacité du vaccin à prévenir la récidive	88,2 % [IC95 %=14,8-99,7]		
KANG2016	rétrospective	2007-2013	Corée du Sud	52-76 ans (moyenne : 57,2 ans)	traitement par électrorésection à l'anse	Moyenne : 46 mois ; suivi à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois pendant les 2	CIN2 ou CIN3 histo	206 (40 CIN2, 166 CIN3)	récidive en fonction du génotype HPV	n=26/26 avec même génotype *vs* n=0/10 avec génotype différent, p<0,01	inclus dans ARBYN2017 pour marges,	NP4

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
					diathermique pour CIN2/3	premières années puis annuellement, par test HPV (HC2® et DNA Chip) et cytologie ; colpo si résultat anormal à test HPV ou cyto			valeur diagnostique de la cytologie post traitement	sensibilité=65,4% [IC95 %=44,4-82,1] spécificité=91,7% [IC95 %=86,4-95,1] VPP=53,1% [IC95 %=35,0-70,5] VPN=94,8% [IC95 %=90,1-97,5]	mais gardé ici pour les autres résultats	
									valeur diagnostique du test HC2® post traitement	sensibilité=96,2% [IC95 %=78,4-99,8] spécificité=90,6% [IC95 %=85,1-94,2] VPP=59,5% [IC95 %=43,3-74,0] VPN=99,4% [IC95 %=96,1-100,0]		
									valeur diagnostique du test DNA Chip post traitement	sensibilité=100,0% [IC95 %=84,0-100,0] spécificité=90,0% [IC95 %=84,4-93,8] VPP=59,1% [IC95 %=43,3-73,2] VPN=100,0% [IC95 %=97,1-100,0]		
									valeur diagnostique du même type d'HPV HR entre pré et post traitement par DNA Chip	sensibilité=100,0% [IC95 %=88,3-100,0] spécificité=95,6% [IC95 %=91,1-97,9] VPP=76,5% [IC95 %=58,4-88,6] VPN=100,0% [IC95 %=97,2-100,0]		
SADOUN2016	Observation-nelle	2008-2010	France	moyenne=37,5 ± 7,9 ans	traitement par anse diathermique pour dysplasie moyenne à sévère histologique	auto-questionnaire BISF-W (validé en français avec pour objectif de quantifier le retentissement sur les fonctions sexuelles) administré avant et après conisation	Non applicable	69	évolution des réponses au questionnaire entre avant et après conisation	augmentation significative du score au questionnaire (= amélioration de la qualité de vie sexuelle) après conisation par rapport à la situation avant conisation, notamment sur les aspects des pensées/désirs et du plaisir/orgasme		NP4
WU2016	rétrospective	2008-2011	Chine	moyenne: 36,8 ± 12,4 ans	traitement par électrorésection à l'anse diathermique pour lésions de CIN2/3	suivi 3, 6, 12, 18 et 24 mois après l'opération puis tous les ans ; Cyto + HPV (PCR - test GenoArray) et si anomalie colpo + biopsie ; suivi moyen 20,4 mois (2-60 mois, médiane 18 mois)	CIN 2/3 histo	835	Facteurs de risque de récidive (analyse multivariée)	HPV-16 *:* OR=8,208 [IC95 %=1,514-44,489] cyto post traitement à 3 mois *:* OR=16,495 [IC95 %=3,689-73,764] HPV post traitement à 3 mois *:* OR=5,231 [IC95 %=1,141-23,976] *marges post traitement : OR=4,811 [IC95 %=1,154-20,058]*	Inclus dans ARBYN2017. Facteurs de risque et délais	NP4
									délai de diagnostic	moyenne *:* 11,6 mois (2-30 mois, médiane 9 mois) 68 % (13/19) diagnostiquées durant l'année après traitement 89 % (17/19) diagnostiquées dans les 2 ans après traitement		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
DELMISTRO2015	rétrospective monocentrique	2000-2009	Italie	19-71 ans (moyenne=39 ans ; médiane=37,5 ans)	patientes traitées par électrorésection à l'anse diathermique ou conisation pour CIN2, CIN3 ou carcinome microinvasif histo et avec un suivi minimum de 2 ans	à 6 et 12 mois : cyto, colpo et test HPV (à partir de 2005, par PCR) ; puis annuellement pendant 10 ans: cyto (et colpo si nécessaire) ; suivi médian : 6,7 ans, moyenne=7 ans, 4-14 ans	CIN2, CIN3, lésion invasive ou micro-invasive, ou lésion vaginale	760	délai diagnostic récidive	incidence cumulée CIN3 pour traitement CIN3+ à 7 ans *:* 6,7 % incidence cumulée CIN3 pour traitement CIN2 à 7 ans *:* 4,3 % incidence cumulée CIN2 pour traitement CIN3+ à 7 ans *:* 0,7 % incidence cumulée CIN2 pour traitement CIN2 à 7 ans *:* 6,3 %		NP4
									facteurs de risque de récidive (CIN ou VAIN histo), analyse multivariée	non significatif *:* cytologie intiale, taille de la lésion, nombre de fragments, implication de tissu vaginal, tissu endocervical impliqué à la colposcopie, âge, jonction non visible diagnostic G2 à la colpo (*vs* G1) *:* OR=2,55 [IC95 %=1,28-5,08] lésion initiale CIN3+ (*vs* CIN2) *:* OR=6,02 [IC95 %=1,73-20,9] marges non saines (*vs* saines) *:* OR=8,04 [IC95 %=4,31-15,0]		
GIANNELLA2015	rétrospective	2006-2011	Italie	moyenne= 37,54±8,12 ans	traitement par anse diathermique sous colpo pour CIN2/3 et uniquement pour patientes qui ont suivi le protocole	tous les 6 mois pendant 2 ans : colpo et cyto	CIN2+	518	facteurs d'adhésion au suivi (univarié)	non significatif : âge, histologie de la pièce de résection, cytologie intiale, origine ethnique, statut des marges		NP4
GOSVIG2015	prospective	2002-2013	Danemark	21-64 ans (médiane=30 ans)	traitement pour CIN2+ histo avec premier suivi à 4-6 mois par test HPV- (HC2)	annuellement pendant au moins 5 ans selon reco danoises (cyto + colpo si nécessaire et éventuellement HPV)	CIN2 ou CIN3 histo	447	délai de diagnostic (n=12)	chez patientes HPV- post traitement : médiane=73 mois (3-121 mois) dans la population générale : médiane=64 mois (1-129 mois)		NP2
									risque absolu de récidive chez les patientes HPV- post traitement (n=477)	à 3 ans *:* 0,65 % [IC95 %=0,00-1,37] à 5 ans *:* 0,87 % [IC95 %=0,00-1,72] à 8 ans *:* 2,76 % [IC95 %=1,12-4,37] à 10 ans *:* 5,72 % [IC95 %=0,00-11,44]		
									risque absolu de récidive chez les patientes HPV- et cyto normale post traitement (n=415)	à 3 ans *:* 0,49 % [IC95 %=0,00-1,16] à 5 ans *:* 0,75 % [IC95 %=0,00-1,59] à 8 ans *:* 2,91 % [IC95 %=1,09-4,70] à 10 ans *:* 6,05 % [IC95 %=0,00-12,13]		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
									risque absolu de récidive chez les patientes HPV- en population générale (n=13230)	à 3 ans : 0,41 % [IC95 %=0,30-0,52] à 5 ans : 1,03 % [IC95 %=0,85-1,20] à 8 ans : 1,92 % [IC95 %=1,65-2,18] à 10 ans : 2,67 % [IC95 %=2,20-3,13]		
GOSVIG2015A	prospective	2002-2005	Danemark	Moyenne : 30,5 ans pour les patientes sans lésion ultérieure, 35,4 ans pour les patientes avec lésion ultérieure	traitement par conisation (électrorésection à l'anse diathermique et "electrode needle") pour CIN2+	moyenne 27,4 mois pour patientes sans lésion ultérieure, et 8,4 pour patientes avec lésion ultérieure suivi par HPV (HC2®) et cyto à 4-6 mois ; recommandations ultérieures d'un suivi annuel ; suivi pendant 2 ans par linkage des bases de données danoises	CIN2+ histologique	588 sur base CIN2+ (sur base histo du cone: 46 normal, 54 CIN1, 107 CIN2, 377 CIN3 et 4 cancers)	délai de diagnostic (CIN2+ histo dans les 2 ans)	1,8-27,3 mois (médiane: 8,4 mois)	inclus dans ARBYN2017 pour marges, mais gardé ici pour les autres résultats ; attention sur pièce opératoire échantillon plus large que souhaité initialement (inclusion d'histologie normale et de cancer)	NP3
									valeur diagnostique de la cytologie (seuil ASC-US)	sensibilité=81,0 [IC95 %=58,1-94,6] spécificité=85,2 [IC95 %=82,0-88,0] VPP=16,8 [IC95 %=10,1-25,6] VPN=99,2 [IC95 %=97,9-99,8]		
									valeur diagnostique du test HPV	sensibilité=95,2 [IC95 %=76,2-99,9] spécificité=82,4 [IC95 %=79,0-85,4] VPP=16,7 [IC95 %=10,5-24,6] VPN=99,8 [IC95 %=98,8-100]		
									valeur diagnostique de la combinaison de cytologie et test HPV	sensibilité=95,2 [IC95 %=76,2-99,9] spécificité=73,2 [IC95 %=69,3-76,8] VPP=11,6 [IC95 %=7,3-17,4] VPN=99,8 [IC95 %=98,7-100]		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
RUANO2015	rétrospective	1995-2009	Espagne	18-80,5 ans (moyenne=35,6 ans)	traitement par électrorésection à l'anse diathermique pour CIN2/3 histologique	test HPV (PCR®), cytologie et biopsies ; temps de suivi moye : 66 mois (4-181 mois)	CIN2+ histo	372	délai diagnostic récidive	moyenne=19 mois; médiane=7 mois; 3-140 mois		NP4
									facteurs de risque de récidive (multivarié)	<u>non significatif</u> tabagisme, statut ménopausique, parité, autre maladie sexuellement transmissible, âge au premier rapport sexuel, immunosuppresssion ou maladie chronique, contraception <u>significatif</u> marges saines : OR=0,192 [IC95 %=0,074-0,497] âge (plus âgé) : OR=1,061 [IC95 %=1,019-1,104]		
									performances diagnostiques des tests (délai non précisé)	Cytologie : sensibilité=84,37% ; specificité=84,7% ; VPP=34,17% ; VPN=98,3% test HPV : sensibilité=68,75% ; spécificité =96,83% ; VPP=68,75% ; VPN=96,83 % cotesting : sensibilité=90,62% ; spécificité=72,53% ; VPP=24,57% ; VPN=98,74%		
	prospective	2010-2012	Espagne	22-71 ans (moyenne=40 ans)	traitement par électrorésection	tous les 6 mois : test HPV (Cobas®4 800), cytologie	CIN2+ histo	97	délai diagnostic récidive	moyenne=10 mois; médiane=6 mois; 4-24 mois		NP2

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
					à l'anse diathermique pour CIN2/3 histologique	et biopsies ; temps de suivi moyen : 24 mois (19-30 mois)			facteurs de risque de récidive (multivarié)	non significatif tabagisme, statut ménopausique, âge, parité, âge au premier rapport sexuel, immunosuppresssion ou maladie chronique, contraception significatif marges saines : OR=0,096 [IC95 %=0,023-0,392] non infection par une autre maladie sexuellement transmissible : OR=0,252 [IC95 %=0,064-0,998]		
									performances diagnostiques des tests (délai non précisé)	Cytologie : sensibilité=100% ; specificité=81,7% ; VPP=50% ; VPN=100% test HPV : sensibilité=80% ; spécificité =92,7% ; VPP=66,6% ; VPN=96,2 % cotesting : sensibilité=100% ; spécificité=66% ; VPP=35% ; VPN=100%		
ZHU2015	rétrospective	2010-2013	Chine	21-69 ans (médiane=40 ans)	patientes traitées par anse diathermique pour lésion de haut grade histo	à 4-6 mois : cytologie + test HPV (HC2®) + curetage ; suvi médian : 25 mois (6-43 mois)	CIN2/3 histo	238	facteur de risque de récidive (multivarié)	non significatif : taille de la résection, résultat du curetage significatif : âge : OR=4,97 [IC95 %=1,14-21,62]		NP4
CUBIE2014	linkage de bases de données	2011-2012	Ecosse	non précisé	patientes traitées pour CIN2+	cytologie et test HPV (HC2®, Real Time HR HPV, Aptima® HPV, Cervista® HPV HR, Cobas® 4 800) à 6 et 12 mois ; moyenne de suivi : 13,2 mois (7,2-19,8 mois)	CIN2+ histo	1020	performances diagnostiques du test HC2® au cut-off 1.0 à 6 mois	sensibilité=100 [IC95 %=85-100] spécificité=79 [IC95 %=76-81] VPP=10 [IC95 %=6-14] VPN=100 [IC95 %=100-100]		NP2
									performances diagnostiques du test HC2® au cut-off 2.0 à 6 mois	sensibilité=96 [IC95 %=78-100] spécificité=82 [IC95 %=80-84] VPP=11 [IC95 %=7-16] VPN=100 [IC95 %=99-100]		
									performances diagnostiques du test Cervista® HPV HR à 6 mois	sensibilité=96 [IC95 %=78-100] spécificité=75 [IC95 %=72-77] VPP=8 [IC95 %=5-12] VPN=100 [IC95 %=99-100]		
									performances diagnostiques du test Aptima® HPV à 6 mois	sensibilité=91 [IC95 %=72-99] spécificité=84 [IC95 %=81-86] VPP=12 [IC95 %=7-17] VPN=100 [IC95 %=99-100]		
									performances diagnostiques du test Real Time HR HPV à 6 mois	sensibilité=100 [IC95 %=85-100] spécificité=78 [IC95 %=75-80] VPP=9 [IC95 %=6-14] VPN=100 [IC95 %=100-100]		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
									performances diagnostiques du test cobas® 4 800 à 6 mois	sensibilité=100 [IC95 %=85-100] spécificité=75 [IC95 %=72-78] VPP=8 [IC95 %=5-12] VPN=100 [IC95 %=100-100]		
									performances diagnostiques de la cytologie (seuil ASC-US) à 6 mois	sensibilité=83 [IC95 %=61-95] spécificité=95 [IC95 %=94-97] VPP=29 [IC95 %=19-42] VPN=100 [IC95 %=99-100]		
DEMELLOSILVA2014	cas-témoins	2011	Brésil	17-70 ans	patientes traitées par électrorésection à l'anse diathermique pour CIN2/3 histo	modalité non précisée ; suivi minimal de 2 ans	CIN2/3 probable-ment histo	100 (50 cas/50 témoins)	facteurs de risque de récidive (multivarié)	non significatif : âge > 40 ans, plus de 5 partenaires sexuels, début des relations sexuelles avant 16 ans, parité ≥ 4, pas d'utilisation de préservatif, consommation d'alcool, utilisation d'anti-rétroviraux, utilisations de corticoïdes, VIH+, marges non saines (tout type), marges exocercivales non saines, marges indéterminées, tissu glandulaire ; significatif : vie en dehors de la principale ville de la région : OR=3,11 [IC95 %=1,14-8,41] tabagisme : OR=4,22 [IC95 %=1,18-15,05] marges endocervicales non saines : OR=6,58 [IC5 %=2,37-18,28]		NP3
GAUDET2014	linkage de bases de données	1985-2005	Canada	moyenne = 35 ans	diagnostic de CIN2/3 histo	par base de données du British Columbia Cervical Creening Program's ; moyenne de suivi : 10,1 ans	cancer du vagin, de la vulve, anal et de la tête et du cou (cavité orale + langue + oropharynx + nasopharynx + sinus pyriforme + hypopharynx	52 320 (545 945 personnes-années)	Ratio d'incidence standardisés (SIR) par rapport à l'incidence attendue	cancer du vagin *:* SIR=6,65 [IC95 %=2,97-12,80] cancer anal *:* SIR=1,75 [IC95 %=0,43-4,65] cancers de la tête et du cou *:* SIR=0,61 [0,21-1,38]	pas d'assurance que les femmes diagnostiquées initialement de CIN2/3 aient été traitées, mais on peut le supposer compte tenu du type de lésion	NP2
									SIR selon le délai de suivi	0,5 - 4 ans cancer du vagin *:* SIR=54,2 [IC95 %=42,2-68,4] cancer anal *:* SIR=1,6 [IC95 %=0,4-4,4] cancers de la tête et du cou *:* SIR=3,0 [2,0-4,3] 5-9 ans cancer du vagin *:* SIR=7,4 [IC95 %=3,5-13,8] cancer anal *:* SIR=3,6 [IC95 %=1,5-7,3] cancers de la tête et du cou *:* SIR=1,5 [0,8-2,5] 10-14 ans cancer du vagin *:* SIR=2,1 [IC95 %=0,4-6,5] cancer anal *:* SIR=2,0 [IC95 %=0,6-5,0] cancers de la tête et du cou *:* SIR=0,2 [0,1-0,8] 15-19 ans cancer du vagin *:* SIR=0,48 [IC95 %=0,0-3,8] cancer anal *:* SIR=1,20 [IC95 %=0,2-3,8] cancers de la tête et du cou *:* SIR=0,21 [0,0-0,8]		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
STRANDER2014	linkage de bases de données	1958-2008	Suède	non précisé	patientes avec CIN3 très probablement traitée	non précisé	incidence et décès par cancer cervical ou vaginal (sans distinction des 2 cancers)	150 883	ratio d'incidence standardisée selon l'âge au traitement	incidence <20 ans *:* SIR=1,09 [IC95 %=0,36-2,55] 20-29 ans *:* SIR=1,37 [IC95 %=1,19-1,57] 30-39 ans *:* SIR=2,03 [IC95 %=1,83-2,24] 40-49 ans *:* SIR=2,62 [IC95 %=2,33-2,94] 50-59 ans *:* SIR=5,65 [IC95 %=4,85-6,54] 60-69 ans *:* SIR=10,58 [IC95 %=8,54-12,96] 70-79 ans *:* SIR=16,54 [IC95 %=11,76-22,62] ≥ 80 ans *:* SIR=28,67 [IC95 %=11,53-59,03] mortalité <20 ans *:* SIR=0 [IC95 %=0-4,50] 20-29 ans *:* SIR=1,50 [IC95 %=1,08-2,03] 30-39 ans *:* SIR=1,52 [IC95 %=1,21-1,89] 40-49 ans *:* SIR=2,33 [IC95 %=1,92-2,82] 50-59 ans *:* SIR=4,12 [IC95 %=3,18-5,25] 60-69 ans *:* SIR=7,60 [IC95 %=5,38-10,43] 70-79 ans *:* SIR=11,25 [IC95 %=6,56-18,02] ≥ 80 ans *:* SIR=17,79 [IC95 %=3,67-52,00]	il est précisé dans l'article que le traitement des lésions est très probable compte tenu des recos en vigueur et des données sur les pratiques	NP2
									ratio d'incidence standardisée selon l'âge au diagnostic ou décès par cancer	incidence <20 ans *:* na 20-29 ans *:* SIR=2,71 [IC95 %=1,87-3,81] 30-39 ans *:* SIR=1,93 [IC95 %=1,68-2,20] 40-49 ans *:* SIR=1,87 [IC95 %=1,66-2,10] 50-59 ans *:* SIR=2,08 [IC95 %=1,82-2,36] 60-69 ans *:* SIR=3,08 [IC95 %=2,68-3,51] 70-79 ans *:* SIR=4,28 [IC95 %=3,65-4,99] ≥ 80 ans *:* SIR=5,96 [IC95 %=4,66-7,51] mortalité <20 ans *:* na 20-29 ans *:* SIR=4,00 [IC95 %=1,09-10,25] 30-39 ans *:* SIR=0,99 [IC95 %=0,55-1,63] 40-49 ans *:* SIR=1,46 [IC95 %=1,08-1,93] 50-59 ans *:* SIR=1,92 [IC95 %=1,51-2,41] 60-69 ans *:* SIR=2,19 [IC95 %=1,71-2,76] 70-79 ans *:* SIR=4,44 [IC95 %=3,59-5,43] ≥ 80 ans *:* SIR=5,57 [IC95 %=4,08-7,42]		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total		Résultats	Biais éventuel / remarque	NP
									risque relatif selon l'âge au traitement (ref=30-39 ans)	incidence ≤ 29 ans *:* RR=0,68 [IC95 %=0,58-0,80] 40-49 ans *:* RR=1,37 [IC95 %=1,18-1,59] 50-59 ans *:* RR=2,88 [IC95 %=2,41-3,44] 60-69 ans *:* RR=4,95 [IC95 %=3,94-6,21] 70-79 ans *:* RR=7,02 [IC95 %=5,04-9,79] ≥ 80 ans *:* RR=11,35 [IC95 %=5,36-24,04] mortalité ≤ 29 ans *:* RR=0,93 [IC95 %=0,64-1,35] 40-49 ans *:* RR=1,58 [IC95 %=1,18-2,10] 50-59 ans *:* RR=2,85 [IC95 %=2,05-3,95] 60-69 ans *:* RR=5,31 [IC95 %=3,58-7,87] 70-79 ans *:* RR=8,15 [IC95 %=4,73-14,03] ≥ 80 ans *:* RR=14,49 [IC95 %=4,50-46,73]		
									risque relatif selon l'âge au diagnostic ou décès de cancer (ref=30-39 ans)	incidence ≤ 29 ans *:* RR=1,17 [IC95 %=0,81-1,70] 40-49 ans *:* RR=1,28 [IC95 %=1,07-1,53] 50-59 ans *:* RR=1,96 [IC95 %=1,62-2,38] 60-69 ans *:* RR=3,93 [IC95 %=3,21-4,82] 70-79 ans *:* RR=6,85 [IC95 %=5,48-8,56] ≥ 80 ans *:* RR=10,22 [IC95 %=7,68-13,61] mortalité ≤ 29 ans *:* RR=4,76 [IC95 %=1,57-14,47] 40-49 ans *:* RR=1,61 [IC95 %=0,90-2,88] 50-59 ans *:* RR=2,49 [IC95 %=1,41-4,39] 60-69 ans *:* RR=3,48 [IC95 %=1,95-6,21] 70-79 ans *:* RR=8,42 [IC95 %=4,75-14,95] ≥ 80 ans *:* RR=11,06 [IC95 %=5,99-20,45]		
									risque relatif selon la durée de suivi (ref=2-4 ans)	incidence et mortalité *:* tendance significative à la diminution de risque avec une durée de suivi plus longue		
									risque relatif selon la période de traitement (ref=1958-1970)	incidence *:* tendance significative à l'augmentation de risque avec les périodes de plus en plus récentes mortalité *:* pas d'association significative		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
									risque relatif selon l'âge au diagnostic ou décès de cancer stratifié sur l'âge au traitement (en termes d'incidence)	âge au traitement < 40 ans (ref=30-39 ans) ≤ 29 ans *:* RR=1,16 [IC95 %=0,80-1,69] 40-49 ans *:* RR=1,30 [IC95 %=1,05-1,60] 50-59 ans *:* RR=1,60 [IC95 %=1,10-2,32] 60-69 ans *:* RR=1,86 [IC95 %=1,07-3,23] 70-79 ans *:* RR=1,78 [IC95 %=0,81-3,92] ≥ 80 ans *:* RR=4,16 [IC95 %=0,92-18,83] âge au traitement ≥ 40 ans (ref=40-49 ans) ≤ 29 ans *:* na 30-39 ans *:* na 50-59 ans *:* RR=1,50 [IC95 %=1,11-2,03] 60-69 ans *:* RR=2,90 [IC95 %=2,12-3,96] 70-79 ans *:* RR=5,48 [IC95 %=3,95-7,59] ≥ 80 ans *:* RR=8,14 [IC95 %=5,57-11,88]		
YOON2014	rétrospective	2007-2011	Corée du Sud	moyenne = 30,1 ans (± 4,9 ans)	patientes traitées par vaporisation laser pour CIN2 histo	à 3 et 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à 2 ans puis annuellement : cytologie et test HPV	CIN2+ histo	141	facteurs de risque de récidive (multivarié)	non significatif : cytologie pré-opératoire significatif : parité *:* OR=6,139 [IC95 %=1,003-37,578] antécédent de conisation *:* OR=13,649 [1,396-133,423] taille de la vaporisation (peu profonde vs profonde) *:* OR=11,279 [IC95 %=2,026-62,779]	6 patientes (sur 141) semblent avoir déjà eu une conisation au préalable	NP4
									délai diagnostic de récidive	9,6 ± 7,9 mois		
BARKEN2013	linkage de bases de données (registres danois)	1996-2007	Danemark	91 % entre 20-49 ans	exérèse pour CIN histo (majorité de conisation laser ou anse diathermique et minorité de bistouri froid) ; 2/3 femmes ont	à 6 mois, 12 mois puis annuel : cyto (+ colpo la première année si marges non saines) ; durée totale : 18 mois si cyto normale, 5-10 ans si dysplasie	non applicable	45984 (les 2/3 CIN3)	taux cumulé de patientes ayant un suivi conforme aux recommandations	entre 80 j et 15 mois *:* 90 % entre 15 mois et 30 mois *:* 70 % entre 30 mois et 45 mois *:* 53 % entre 45 et 60 mois *:* 40 % entre 60 et 75 mois *:* 30 % entre 75 et 90 mois *:* 20 % entre 90 et 105 mois *:* 14 % entre 105 et 120 mois *:* 10 %	possibilité de données en double (normalement contrôlé)	NP3

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
					CIN3				facteurs de risque d'adhésion au suivi recommandé dans les 5 premières années (OR ajusté adhésion vs non-adhésion)	âge lors du traitement (référence : 30-39 ans) 20-29 ans : OR=0,91 [IC95 %=0,86-0,96] 40-49 ans : OR=1,22 [IC95 %=1,13-1,31] type lésions (référence CIN3) CIN2 : OR=0,96 [IC95 %=0,90-1,02] CIN1 : OR=0,79 [IC95 %=0,71-0,88] modalité de suivi (référence : hôpital) généraliste : OR=1,07 [IC95 %=1,00-1,14] non renseigné : OR=1,02 [IC95 %=0,93-1,12]		
CAMPANER2013	transversale	2011-2012	Brésil	18-79 ans (moyenne=43,7 ± 14,8 ans)	patientes traitées pour CIN2/3 histo depuis plus de 6 mois	questionnaire SQ-F (sexual quotient female version), validé, comprenant 10 questions pour lesquelles les réponses doivent être basées sur les 6 derniers mois	non applicable	46	facteurs modifiés par le diagnostic/ le traitement (pourcentage de "oui" majoritaire, uniquement descriptif)	discussion avec le partenaire (71,7 %), changement de la fréquence des rapports (52,2 %)	analyses statistiques de cet article sans intérêt pour nous	NP4
									facteurs non modifiés par le diagnostic/ le traitement (pourcentage de "non" majoritaire, uniquement descriptif)	détérioration de la vie sexuelle en général, conflit car maladie attribuée par le partenaire à une infidélité, détérioration de la relation maritale après le diagnostic, utilisation de préservatif à chaque rapport (depuis diagnostic), diminution de libido, changement de plaisir durant les rapports, réduction des orgasmes depuis le diagnostic, changement de la dynamique familiale depuis le diagnostic		
TAN2013	non précisé	2001-2005	Australie	15-60 ans (moyenne=27,9 ans)	patientes traitées par excision ou destruction pour CIN2+ avec au moins un test HPV valide au cours du suivi	cyto et test HPV (HC2®) tous les 6 mois pendant 2 ans, colpo aux visites des 12ème et 24ème mois	CIN2+ histo	888	performances diagnostiques de la cytologie à 6 mois	sensibilité=78 [IC95 %=40-97] spécificité=94 [IC95 %=90-96] VPP=30 [IC95 %=13-53] VPN=99 [IC95 %=97-100]	design de l'étude non précisé mais probablement prospectif	NP2
									performances diagnostiques du test HPV à 6 mois	sensibilité=100 [IC95 %=59-100] spécificité=80 [IC95 %=74-85] VPP=14 [IC95 %=6-26] VPN=100 [IC95 %=98-100]		
									performances diagnostiques de a combinaison cytologie + test HPV à 6 mois	sensibilité=100 [IC95 %=59-100] spécificité=75 [IC95 %=69-81] VPP=11 [IC95 %=5-22] VPN=100 [IC95 %=98-100]		
									performances diagnostiques de la cytologie à 12 mois	sensibilité=43 [IC95 %=10-82] spécificité=94 [IC95 %=92-96] VPP=8 [IC95 %=2-21] VPN=99 [IC95 %=98-100]		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
									performances diagnostiques du test HPV à 12 mois	sensibilité=67 [IC95 %=22-96] spécificité=84 [IC95 %=80-86] VPP=4 [IC95 %=1-11] VPN=99 [IC95 %=98-100]		
									performances diagnostiques de a combinaison cytologie + test HPV à 12 mois	sensibilité=67 [IC95 %=22-96] spécificité=80 [IC95 %=76-83] VPP=4 [IC95 %=1-9] VPN=99 [IC95 %=98-100]		
									performances diagnostiques de la cytologie à 24 mois	sensibilité=100 [IC95 %=59-100] spécificité=97 [IC95 %=95-98] VPP=28 [IC95 %=12-49] VPN=100 [IC95 %=99-100]		
									performances diagnostiques du test HPV à 24 mois	sensibilité=86 [IC95 %=42-100] spécificité=84 [IC95 %=80-86] VPP=6 [IC95 %=2-13] VPN=99 [IC95 %=99-100]		
									performances diagnostiques de a combinaison cytologie + test HPV à 24 mois	sensibilité=100 [IC95 %=59-100] spécificité=82 [IC95 %=78-85] VPP=7 [IC95 %=3-14] VPN=100 [IC95 %=99-100]		
TORNE2013	prospective	2008-2010	Espagne	Moyenne : 36,2 ± 9,6 ans	traitement par électrorésection à l'anse diathermique de CIN	cyto et HPV (HC2®) intraopération puis suivi à 6, 12, 18 et 24 mois par cyto et HPV ; colpo si LSIL, ASC-H ou HSIL	CIN2/3 histo	132 (96 CIN2/3, 25 CIN1, 11 normal sur pièce opératoire mais CIN2/3 histo sur biopsie initiale)	délai détection récidive	CIN2/3 (histo) : 7 à 6 mois (58,3 %), 4 à 12 mois (33,3 %) et 1 à 24 mois (8,3 %)	inclus dans ARBYN2017 pour marges, mais gardé ici pour les autres résultats	NP2
									facteurs de risque de lésions (CIN2/3 histo) post traitement (multivarié, variables intraopérations)	non significatif *: marges non saines*, curetage endocervical positif, cytologie intraopération ≥ ASC-US HPV+ intraopération *:* OR=15,40 [IC95 %=1,57-150,42]		
									facteurs de risque de lésions post traitement (multivarié, variables 6 mois post traitement)	non significatif *:* curetage endocervical positif, cytologie à 6 mois ≥ ASC-US HPV+ à 6 mois *:* OR=12,40 [IC95 %=1,13-135,49] *marges non saines : OR=7,57 [IC95 %=10,7-53,53]*		
									valeur diagnostique HPV+ intraopération	sensibilité=91,7 [IC95 %=64,6-98,5] spécificité=78,3 [IC95 %=70,1-84,8] VPP=29,8 [IC95 %=22,4-38,3] VPN=98,9 [IC95 %=93,5-99,8]		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
									valeur diagnostique HPV+ à 6 mois post traitement	sensibilité=91,7 [IC95 %=64,6-98,5] spécificité=76,0 [IC95 %=67,9-82,5] VPP=27,6 [IC95 %=21,2-35,2] VPN=98,9 [IC95 %=93,3-99,8]		
									valeur diagnostique cytologie ≥ ASC-US intraopération	sensibilité=63,6 [IC95 %=35,4-84,8] spécificité=90,7 [IC95 %=83,8-94,9] VPP=40,8 [IC95 %=24,7-59,1] VPN=96,1 [IC95 %=91,9-98,2]		
									valeur diagnostique cytologie ≥ ASC-US à 6 mois post traitement	sensibilité=66,7 [IC95 %=39,1-86,2] spécificité=78,3 [IC95 %=70,1-84,8] VPP=23,5 [IC95 %=15,4-34,2] VPN=95,9 [IC95 %=91,3-98,1]		
JOURA2012	rétrospective sur la base de 2 essais randomisés sur la vaccination	2001-2203	non précisé	moyenne=19,8 ans dans le bras témoin et 19,9 ans dans le bras vaccin	patientes vaccinées ou non puis traitées pour lésions cervicales sans récidive dans les 60 jours	non précisé ; suivi moyen après traitement : 1,3 ans	CIN2+ histo	587 dans le bras vaccin, 763 dans le bras témoin	taux de réduction de récidive chez les patientes vaccinées par rapport aux non vaccinées	64,9 % [IC95 %=20,1-86,3]	population particulière et différente de celle du reste du projet : toutes les patientes ont moins de 25 ans ; traitement pas uniquement pour des lésions de haut grade	NP2
RYU2012	rétrospective	2005-2008	Corée	22-73 ans, moyenne=39,3 ± 8,7 ans	électrorésection à l'anse diathermique pour CIN2/3 histo	à 4-6 semaines puis à 3, 6, 12, 18 et 24 mois puis tous les ans : cyto et test HPV (HC2®) et colpo ; histo si colpo+ ;	CIN2+ histologique	183 dont 31 CIN2 et 152 CIN3	délai de diagnostic de récidive	4-41 mois, moyenne=14 mois	inclus dans ARBYN2017 et ONUKI2016 les IC ne sont pas donnés	NP4
									facteurs de risque (mutlivarié)	non significatifs : âge, cyto pré traitement, charge virale (HC2), type HPV (16/18 *vs* autres) *marges : p<0,001*		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
						suivi : 4-60 mois, moy=25,3±13,3 mois ; 1er suivi : moy=3,3 mois ; 2nd suivi : moy=6,7 mois			valeurs diagnostiques test HPV (HC2®) et cytologie	<u>HC2 à 3 mois</u> sensibilité=100% ; spécificité=79,8% ; précision diagnostique=81,1% <u>cyto à 3 mois</u> sensibilité=81,8% ; spécificité=92,7% ; précision diagnostique=92% <u>HC2 à 6 mois</u> sensibilité=100% ; spécificité=81,9% ; précision diagnostique=82,9% <u>cyto à 6 mois</u> sensibilité=77,8% ; spécificité=92,9% ; précision diagnostique=92,1%		
SOUTTER2012	rétrospective	1989-1999	Royaume-Uni	non précisé	traitement local pour CIN1 à 3, ou AIS ou cancer stade IA1 histologique	cyto annuelle pendant au moins 10 ans	non applicable	1013 répartie en différents groupes selon la lésion initiale	compliance selon les groupes	Proportion similaire de patientes n'ayant pas suivi le rythme plus de 3 fois dans tous les groupes, y compris celui des patientes à plus haut risque (traitement pour AIS ou stade IA1), de l'ordre de 30 à 50 %. Cependant le suivi étant plus rapproché dans le groupe à risque, les patientes ont néanmoins en moyenne eu plus de visites et plus souvent que celles des autres groupes.		NP4
									compliance selon le délai depuis le traitement	Corrélation très significative entre taux de compliance et le temps depuis le traitement (dans le sens de la diminution), et ce dans tous les groupes.		
ANG2011	cohorte	1998-2003	Royaume-Uni	73 % ≤ 35 ans	traitement des lésions CIN2/3 confirmées par histo par électrorésection à l'anse diathermique	suivi chez le médecin généraliste ; suivi par cytologie 3-132 mois (médiane : 77 mois)	CIN HG histo	1558	facteurs de risque de récidive (multivarié)	non significatifs : âge, profondeur/surface du traitement, sévérité de la lésion, *marges exocervicales non saines* *marges endocervicales non saines : p=0,003*	Inclus dans ARBYN2017	NP2
									délai au diagnostic de récidive	14-79 mois (moyenne=48 mois)		
HEYMANS2011	cas-témoins	2001-2007	Belgique	groupe récurrence: médiane=40,9 ans [IC95 %=35,0-46,7] ; groupe témoin : médiane=35,5 ans [IC95 %=32,3-38,7]	conisation (chirurgicale ou électrorésection à l'anse diathermique) de CIN2/3 histo et avec suivi ≥ 24 mois	suivi à 6 moi : cyto + génotypage HPV ; test HPV+ pour tout type de HPV HR ; génotypage HPV+ si au moins un type HPV HR présent avant et après conisation	CIN2 ou CIN3 histo	63	performances comparées cyto (seuil ASC-US), HPV (PCR), génotypage HPV	<u>génotypage HPV *vs* cyto</u> sensibilité : ratio=1,31 [IC95 %=1,10-1,54] spécificité : ratio=1,22 [IC95 %=1,22-1,31] <u>génotypage HPV *vs* test HPV</u> sensibilité similaire spécificité : ratio=1,43 [IC95 %=1,28-1,62]	inclus dans ONUKI2016 et KOCKEN2012A	NP3
JONES2011	cohorte	2007-2008	Royaume-Uni	19-52 ans (moyenne=30,9 ans)	électrorésection à l'anse diathermique pour CIN2+	à 6 mois : cyto, HPV (Pappilocheck®) et colpo puis cytolo annuelle pendant 10 ans	CIN HG histo	98	performances diagnostiques PapilloCheck® à 6 mois	sensibilité=100 [IC95 %=34,24-100] spécificité=39,6 [IC95 %=30,38-49,58] VPP=3,33 [IC95 %=0,9-11,4] VPN=100 [IC95 %=90,8-100]	très peu de cas de récidive (n=2), d'où le NP3 et non	NP3

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
					histologique				performances diagnostiques persistance HPV HR entre pré et post-traitement à 6 mois	sensibilité=100 [IC95 %=34,24-100] spécificité=76,6 [IC95 %=67,1-84,01] VPP=8,3 [IC95 %=2,3-25,9] VPN=100 [IC95 %=94,9-100]	NP2	
									performances diagnostiques cytologie + PapilloCheck® à 6 mois	sensibilité=100 [IC95 %=34,24-100] spécificité=91,7 [IC95 %=84,41-95,72] VPP=20 [IC95 %=5,7-51] VPN=100 [IC95 %=95,8-100]		
									performances diagnostiques persistance HPV HR entre pré et post-traitement à 6 mois et cytologie à 6 mois	sensibilité=100 [IC95 %=34,24-100] spécificité=94,8 [IC95 %=88,38-97,76] VPP=28,6 [IC95 %=8,3-64,1] VPN=100 [IC95 %=95,9-100]		
KOCKEN2011	réanalyse de 3 études (multicohorte)	1990-2009	Pays Bas	21-70 ans, médiane=33 ans	traitement par anse diathermique ou bistouri froid de CIN2+	à 6, 12 et 24 mois : test HPV (PCR) et cyto ; colpo si cyto ≥ ASC-US ou HPV+ ; screening tous les 5 ans : suivi max de 5 à 21,5 ans (inclusion entre 1990 et 2004 + cyto et HPV en 2009)	CIN2+ (cancer invasif inclus)	435 (91 CIN2, 344 CIN3)	délai diagnostic	3-153 mois, médiane=15,5 mois 54 % CIN2+ trouvée dans les 2 ans	inclus dans ONUKI2016 et KOCKEN2012A NP3 car différence selon population d'origine	NP3
									risque de récidive	à 5 ans pour les femmes infectées par HPV non 16, 18, 31, 33 et 45 : 28,6 % [IC95 %=10,9-56,6] p=0,004 lésion CIN2+ chez 46/65 HPV+ spécifique (même type entre baseline et 6 mois post-traitement) *vs* 7/22 HPV+ non spécifique (nouvel HPV) : p=0,004 à 5 ans pour les femmes avec un HPV persistant à 6 mois : 66,2 % [IC95 %=53,6-76,9] à 5 ans pour les femmes avec un HPV+ à 6 mois avec un nouveau type HPV : 27,9 % [IC95 %=13,1-49,8]		
DYSON2010	transversale	non précisé	Australie	moyenne = 35,5 ans	patientes traitées pour CIN HG	entretiens sur la base de 2 brochures sur l'HPV en post-traitement : brochure 1 sur connaissances générales, transmission, lien entre HPV et cancer cervical,	non applicable	28	réactions à la brochure 1	intérêt des patientes pour la brochure qui a pu leur révéler certaines infos (infection à HPV répandues), utilité pour trouver des réponses parfois difficiles à poser mais manque de clarté parfois risque d'anxiété à la lecture de la borchure malgré accompagnement par une infirmière		NP4

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
						et rôle de la surveillance post-thérapeutique ; brochure 2 : ajout d'informations sur les traitements pour CIN et des tests HPV + simplification des termes médicaux			réactions à la brochure 2	meilleure compréhensension du lien entre HPV et cancer questions sur la fréquence des tests en post-thérapeutique car anxiété de récidive questions sur le rôle des partenaires dans l'infection intérêt important par rapport à la présentation du suivi par HPV parfois difficultés à lire les algorithmes		
KANG2010	rétrospective	2001-2007	Corée du Sud	21-62 ans, moyenne=39,7 ans	électrorésection à l'anse diathermique pour CIN2/3 histo	à 3, 6, 12, 18 et 24 mois puis tous les ans: test HPV (HC2® et HDC) et cyto + colpo/biopsie si cyto+ ou HPV HR+	CIN2 ou CIN3 histo	672 dont 120 CIN2 et 552 CIN3	délai diagnostic	3-58 mois, moyenne=16,8 mois	inclus dans ONUKI2016	NP4
AERSSENS2009	prospective	2001-2005	Belgique et Nicaragua	20-60 ans (moyenne: 34,8 ans)	traitement par anse diathermique pour CIN2/3	117-987 jours (moyenne: 659,2 jours) à 6 semaines : cyto + test HPV (INNO-LiPA®)puis à 6 mois, 1 an et 2 ans avec cytologie, colposcopie et test HPV	CIN2 ou 3 histologique à 3 mois ou + en post-traitement	138 (53 belges et 85 nicaraguayennes; 73 CIN2 et 65 CIN3)	délai de diagnostic de récidive	117-796 jours (moyenne : 421 jours ± 220,9)	inclus dans ARBYN2017 et ARBYN2012 pour marges et valeur diag des tests, mais gardé ici pour les autres résultats	NP2
									infection HPV et récidive	n=7 avec persistance HPV à recurrence, n=2 avec infection à autre HPV et n=4 HPV-		
									valeur diagnostique de cytologie	*sensibilité=75,0 [IC95 %=42,8-93,3]* *spécificité=70,5 [IC95 %=60,1-79,2]* *VPP=24,3 [IC95 %=12,4-41,6]* *VPN=95,7 [IC95 %=87,2-98,9]* *OR=7,2 [IC95 %=1,8-28,5]*		
									valeur diagnostique de persistance HPV HR	sensibilité=33,3 [IC95 %=11,3-64,6] spécificité=81,5 [IC95 %=71,8-88,6] VPP=19,1 [IC95 %=6,3-42,6] VPN=90,45 [IC95 %=81,4-95,4] OR=224 [IC95 %=0,6-8,2]		
									valeur diagnostique de combinaison cytologie et persistance HPV	sensibilité=75,0 [IC95 %=42,8-93,3] spécificité=57,6 [IC95 %=46,9-67,7] VPP=18,7 [IC95 %=9,4-33,1] VPN=94,6 [IC95 %=84,2-98,6] OR=4,1 [IC95 %=1,0-16,0]		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Définition récidive	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
FAMBRINI2008	prospective	2005	Italie	18-59 ans (moyenne=37,9±10,3)	traitement par conisation laser pour CIN HG histologique	cyto et colpo à 3, 6, 12, 18 et 24 mois puis annuellement HPV à 3, 6 et 12 mois (urinaire et cervical) suivi minimum: 12 mois	CIN HG histo	52	facteurs de risque de récidive (multivarié)	non significatifs : âge ≥ 40 ans, parité ≥ 1, tabagisme, âge au premier rapport sexuel ≤ 17 ans, antécédent de traitement pour CIN, utilisation de contraceptif oral, HPV + prétraitement significatifs : marges de résection non saines (p=0,01), HPV + à 6 mois (p=0,01)	résultat sur performances des tests déjà inclus dans ARBYN2012	NP2
SCHOCKAERT2008	rétrospective	1989-2004	Belgique	28-77 ans (moyenne=48,5 ans)	hystérectomie pour CIN2, CIN3 ou FIGO stade IA1 histologique	suivi par cytologie, sans précision	VAIN2, VAIN3 ou cancer vaginal histologique	94 avec suivi	taux de récidive	n=7 (7,4%) : 3 VAIN2, 2 VAIN3 et 2 cancers vaginaux		NP4
									délai au diagnostic de récidive	moyenne=45 mois; médiane=35 mois ; 5-103 mois		

Tableau 27 : Tableau d'évidence des études sur données originales sur les AIS incluses dans le document

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
SAND2018	cohorte nationale	1978-2012	Danemark	18-90 ans, médiane=32 ans ; 40 % ≤ 40 ans	"CIN3" histo avec suivi ; "CIN3": inclut dysplasie sévère, carcinome in situ, AIS et CIN3	suivi par linkage de base de données (registres danois)	1084	risque de cancer cervical pour AIS histo (*vs* cytologie normale)	général *:* HR=8,20 [IC95 %=4,76-14,15] (n=13) de 1 à 4 ans *:* HR=9,44 [IC95 %=4,24-21,04] (n=6) de 5 à 9 ans *:* HR=9,42 [IC95 %=3,92-22,67] (n<5) de 10 à 14 ans *:* HR=7,50 [IC95 %=1,87-30,01] (n<5) de 15 à 19 ans *:* non disponible de 20 à 24 ans *:* non disponible ≥25 ans *:* non disponible	article mêlant lésions malpighiennes et AIS mais conservé car données sur suivi à long terme et résultats spécifiques donnés pour chaque type de lésion	NP2
MUNRO2017	linkage de registres	2001-2012	Australie	18-68 ans, moy=31,2 ans	femmes ≥18 ans et traitées par anse diathermique ou bistouri froid pour CIN2/3 mais AIS histo confirmé sur pièce de résection (lésion malpighienne concomitant possible)	0,3-12,2 ans, médiane=2,4 ans ; suivi avec cyto, re-conisation et/ou hystérectomie ; marges non saines si atteinte avec CIN2/3 et/ou AIS histo ; marges saines: si indemne de lésion in situ ; marges "indeterminées" si non évaluées/ documentées ; Récidive=CIN2/3 ou AIS ou adénocarcinome	298	facteurs de risque (multivarié)	non significatifs : type de conisation, nombre de fragments, taille du cône, statut marges âge > 30 ans *vs* ≤ 30 ans : HR=2,16 [IC95 %=1,09-4,27] AIS pur *vs* AIS+ CIN : HR=3,21 [1,48-6,90], p=0,003 taille lésion : HR=4,80 [IC95 %=0,52-6,18], p=0,025	population très proche de MUNRO2015 mais gardé car spécifiquement pour patientes avec conisation pour autre indication que AIS	NP3
								délai au diagnostic	10 % persistance (AIS, CIN2/3 ou adénocarcinomes) durant les 12 mois post-traitement initial <u><12 mois de suivi</u> 19 persistances AIS dont 11 (57,9 %) marges non saines, 2 adénocarcinomes invasifs, 7 CIN 2/3 <u>>12 mois de suivi</u> 4 récidives AIS, 1 adénocarcinome, 4 CIN2/3 **<u>en résumé durant la surveillance</u>** **11 (3,7 %) CIN2/3, 23 (7,7 %) AIS et 3 (1,0 %) adénocarcinome**		
MUNRO2017A	linkage de registres	2001-2012	Australie	18-64 ans, médiane=30 ans	femmes ≥18 ans et traitées par anse diathermique ou bistouri froid pour AIS histo et avec marges saines (lésion malpighienne concomitant possible)	suivi annuel selon recommandation: test HPV et cyto pour une période indéfinie ; suivi entre 6 mois et 12,2 ans, médiane=3,9 ans ; marges saines : si toutes les marges indemnes de lésion AIS	360	facteurs de risque (multivairé)	non significatifs : âge, caractéristiques socio-économiques, type de traitement, taille de lésion, présence de lésion malpighienne concomitante et nombre de pièces de résection	population très proche de MUNRO2015 mais gardé car spécifiquement pour patientes avec marges saines	NP3
								place hystérectomie	68 patientes ont eu une hystérectomie: 56 avec histo négative, 1 CIN2, 5 AIS et 1 adénocarcinome		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
BAALBERGEN 2015	basée sur un registre	1989-2012	Pays-Bas	moy=37 ans	AIS histo et génotypage HPV (PCR) (concomitant avec lésion malpighienne possible) 69 bistouri froid, 52 anse diathermique, 3 conisations laser et 8 hystérectomies	116/132 (88 %) femmes suivies : 1-217 mois, moyenne=60 mois et médiane=46 mois ; suivi lorsque traitement conservateur : 2-217 mois, moyenne=62 mois ; suivi lorsque hystérectomie : 2-180 mois, moyenne=45 mois ; suivi avec cyto dans 57 % des cas ; avec cyto et curetage endocervical dans 2 % des cas ; avec cyto, curetage endocervical et test HPV dans 3 % des cas	132 dont 116 avec suivi disponible	délai diagnostic récidive	<u>population avec traitement conservateur et surveillance</u> : n=3, dans les 24 mois <u>population avec hystérectomie</u> : n=0 différence récurrence selon traitement radical ou conservateur : non significatif		NP4
MUNRO2015	linkage de registres	2001-2013	Australie	18-76 ans, moy=33,2 ans	AIS histologique confirmé sur pièce de conisation (anse diathermique ou bistouri froid) - lésion malpighienne concomitante possible	entre <1 an et 11,8 ans, médiane=3,6 ans ; suivi : non détaillé mais interventions possibles sont cyto, conisation répétée ou hystérectomie ; marges saines=toutes les marges saines histologiquement ; marges non saines= présence d'AIS sur au moins une des marges ; persistance : AIS ou cancer invasif dans un délai < 12 mois ; récidive : AIS ou cancer invasif dans un délai ≥ 12 mois	338	facteurs de risque de récidive (multivarié)	non significatifs : âge, catégorie socioéconomique, *traitement initial*, nombre de fragments, présence lésions CIN concomitante et taille du cône statut marges : HR=3,4 [IC95 %=1,4-7,8], p=0,004	dans JIANG2017	NP3
								délai au diagnostic	<u><12 mois de suivi</u> 105 (31 %) cyto/colpo anormal dont 5 CIN1, 24 AIS résiduels et 8 adénocarcinomes parmi les 24 AIS résiduels, 10 (41,7 %) marges saines sur conisation initiale <u>>12 mois de suivi (n=252 patientes)</u> 7 CIN1, 2CIN2/3, 3 AIS et 1 adénocarcinome **<u>globalement</u>** **27 (8 %) AIS et 9 (2,7 %) adénocarcinomes**		
								suivi après marges non saines (n=93)	n=54 (58%) avec deuxième intervention ; n=39 (42%) avec suivi, aucune récidive d'AIS ou adénocarcinome invasif		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
BOOTH2014	rétrospective	1990-2010	Danemark	19-76 ans, médiane=32 ans	conisation pour AIS histo (possibilité de lésion malpighienne concomitante) puis curetage endocervical (technique non précisée)	suivi par cyto tous les 3-6 mois pendant 2 ans puis annuellement pendant 8 ans ; si cyto anormale : colpo et biopsie ; après 10 ans de suivi : retour au dépistage de routine, soit : cyto tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 60 ans ; suivi minimum de 18 mois, médiane=6,4 ans (1,5-20 ans) persistance=présence AIS < 4 mois après conisation initiale récidive=AIS histo	195	taux persistance/ récidive après ECC (pour 144 patientes/195) délai au diagnostic pour marges saines et ECC normal (n=110)	après ECC normal : 11 (8 %) récidive et 4 (3 %) persistance après ECC anormal : 7 (54 %) AIS/adénocarcinome/CIN3 après hystérectomie et 2 récidives 92 (84%) sans récidive sur 1,5-20 ans, médiane=7 ans 3 (2,7 %) récidive sur 2,5-5,5 ans, médiane=4 ans après hystérectomie (n=15) : 1,6-19,6 ans, médiane=2,25 ans		NP4
TAYLOR2014	rétrospective	1998-2011	Etats-Unis	17-51 ans, moyenne=33 ans	Anse diathermique ou bistouri froid pour AIS histo	1,3-146 mois, moyenne=32 mois ; récidive=AIS histo après une première exérèse avec marges saines	52 dont 15 LEEP et 37 CKC	suivi de patientes avec marges saines (n=26)	suivi moyen de 39 mois sans récidive par cytologie et ou curetage à intervalles réguliers	dans JIANG2017 pathologie invasive concomitante à AIS chez 4 patientes (mises à part)	NP4
TIERNEY2014	rétrospective sur registre	1995-2010	Etats-Unis	21-64 ans, médiane=40 ans	conisation diagnostique pour AIS puis curetage endocervical (technique non précisée) puis conisation ou hystérectomie (lésion malpighienne concomitante dans 37 % des cas)	non précisé	78 dont 69 avec curetage	intérêt du curetage cervical	parmi les curetages + (n=18) : 78% avec récidive AIS (n=14) et 17 % (n=3) avec récidive adénocarcinome invasif ; p<0,001 en univarié parmi les curetages + et marges + (n=13) : 8% (n=1) sans récidive, 77 % avec récidive AIS (n=10) et 15 % (n=2) avec récidive adénocarcinome invasif ; p<0,001 en univarié parmi les curetages - et marges - (n=36) : 14% (n=5) avec récidive AIS et 0 % avec récidive adénocarcinome invasif ; p<0,001 en univarié	dans BAALBERGEN2014	NP4

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
COSTALES2013	cohorte rétrospective	1983-2011	Etats-Unis	17,6-76,1 ans, moy=33,8 ans	traitement initial par conisation ou hystérectomie ; 110 bistouri froid, 62 anse diathermique, 6 hystérectomies et 2 non déterminées	0,3-286,5 mois, médiane=43,7 mois ; suivi du diagnostic initial AIS à la dernière visite ; marges non saines=AIS ≤ 1 mm de la marge de résection ; maladie résiduelle=AIS histo dans les 3 mois post traitement ; récurrence=AIS histo après 3 mois post traitement	180 dont 101 avec un suivi connu	intérêt du curetage cervical (technique non précisée) à la conisation (n=82)	curetage positif lors conisation initiale : 11/82 (13,4 %) Suivi de ces 11 patients : 10 conisations et 6 AIS résiduels (60,0 %)	dans BAALBERGEN2014 et JIANG2017	NP3
								délai de diagnostic	2 récidives (après marge saine) sur 101 patientes sans hystérectomie, délai médian de 27,5 mois (18-37 mois) ; pas de récidive avec invasion		
COSTA2012	prospective	2004-2011	Italie	23-63 ans, moyenne=39,8 ans	AIS histo sur pièce opératoire (50,6 % d'AIS pure, 7,8 % associé à carcinome invasif) avec une visite de suivi minimum post traitement 69 ont plusieurs traitements (conservateurs ou hysterectomies)	1-82 mois, moyenne=40,9 mois ; suivi tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement : cyto, colpo, examen pelvien et test HC2® (sur 95 patientes). ; biospie et/ou curetage endocervical si colpo ou cyto anormale ; marges non saines= distance entre lésion épithéliale et surface de résection < 1 mm (exocervicale, endocervicale, et stroma profond)	119	facteurs de risque (analyse multivariée)	<u>guérison (non défini)</u> non significatifs : âge, résultat de la colposcopie, *statut des marges*, cytologie, test HPV, visibilité de la joinction, volume de conisation <u>progression maladie (vers cancer)</u> non significatifs : âge, ctyologie, colposcopie, volume de la conisation test HC2® + *vs* - : OR=3,74 [IC95 %=1,84-7,61], p=0,0001 *marges saines vs non saines : OR=0,20 [IC95 %=0,04-0,92], p=0,039* <u>récidive (non défini)</u> non significatifs : âge, cytologie, colposcopie, volume de conisation, *statut des marges (non évaluable)*, visibilité de la jonction test HC2® + *vs* - : OR=2,72 [IC95 %=1,08-6,874], p=0,033 <u>persistance (non défini)</u> non significatifs : âge, test HC2®, colposcpie, visibilité de la jonction, *statut des marges*, volume de conisation cyto anormale *vs* normale : OR=1,08 [IC95 %=1,02-1,15]	dans BAALBERGEN2014 et JIANG2017 ; AIS associé à lésion invasive dans une partie des cas	NP4
KIETPEERAKOOL 2012	rétrospective	1998-2010	Thailande	27-66 ans, moy=45,1 ans	conisation pour AIS histo (possibilité de lésion malpighienne	54/60 ont reçu 2e traitement : 48 hystérectomies abdominales, 3 hystérectomies radicales et	60 dont 58 avec lésions malpighiennes	risque de récidive	non significatif : curetage (technique non précisée): curetage normal (n=29) : 27,6% (n=8) de récidive; curetage anormal (n=7) : 42,9% (n=3) de récidive	dans BAALBERGEN2014 et JIANG2017	NP4

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
					concomitante), 37 anse diathermique et 23 bistouri froid	3 conisations ; Suivi médian entre conisation initiale et second traitement = 6 semaines ; conisation avec marges non saines : présence de tissu néoplasique de tout grade sur n'importe quelle marge		délai diagnostic récidive	chez 5 patientes avec marges saines : 0 % dans un délai médian de 60 mois (10-144 mois)		
KIM2009A	rétrospective sur registre	1992-2007	Corée du Sud	27-70 ans, moy= 42 ans	Anse diathermique pour AIS	tous les 3-6 mois pour celles avec traitement conservateur: cyto, test HPV et/ou colpo 30/47 avec marges saines sur LEEP ont hystérectomie	78	délai au diagnostic	si marges saines sans hystérectomie ultérieure (n=17) : 0 récidive pendant un délai moyen de suivi=30 mois (1-74 mois) si marges non saines sans hystérectomie ultérieure (n=2) : 0 récidive après des délais de suivi de 12 et 18 mois	dans BAALBERGEN2014	NP4
DEDECKER2008	rétrospective multicentrique	1991-2007	France	19-73 ans, moy=37,5 ans	AIS histo (lésion malpighienne concomitante possible) traitement conservateur dans 98,3 % des cas dont 55,6 % conisation à l'anse diathermique, 33 % CKC et 9,7 % conisation laser	12-144 mois, moyenne=42,6 mois	115	délai de diagnostic de récidive	parmi les 58 patientes avec marges saines et sans hystérectomie : 3 récidives dans des délais de + de 18 mois pour 2 patientes (non invasif) et une récidive invasive dans un délai non communiqué	dans BAALBERGEN2014	NP4
BULLPHELPS2007	cohorte	1993-2006	Etats-Unis	17-39 ans, médiane=29 ans	conisation pour AIS histo de patientes de moins de 40 ans exclusion si hystérectomie dans les 12 mois après diagnostic	4-148 mois, moyenne=51 mois et médiane=45 mois 80 % sont suivies plus de 12 mois surveillance du diagnostic à la dernière visite de suivi	101	délai de diagnostic de récidive	à 3 mois : 3 AIS résiduels avec marges non saines et 4 avec marges saines entre 3 mois et 7 ans : 2 AIS résiduels en fin de suivi : plus de récidive (et aucune récidive invasive)	dans SALANI2009, BAALBERGEN2014 et JIANG2017	NP3
COSTA2007	prospective	2001-2006	Italie et Finlande	27-63 ans, moy=40,5 ans	conisation pour AIS histo avec curetage réalisé	tous les 6 mois : colpo, cyto, curetage et test HPV (HC2) ; jusqu'à 6 visites de suivi ;	42	taux de récidive selon marges	17 (40,4 %) : 19 % marges saines et 65 % marges non saines	quelques femmes (un peu moins de 10 % ; n=4)	NP3

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
					au moment de la conisation (attention 4 patientes (9,5 %) ont cancer invasif concomitant)	suivi de 3-84 mois, moyenne=40 mois, médiane =42 mois		valeur diag cyto	<u>à 6 mois</u> sensibilité=60% [IC95 %=26,2-87,8] spécificité=68,7% [IC95 %=41,3-88,9] VPP=54,6% [IC95 %=23,4-83,2] VPN=73,3% [IC95 %=44,9-92,2] <u>à 12 mois</u> sensibilité=66,7% [IC95 %=22,2-95,6] spécificité=73,7% [IC95 %=48,8-90,8] VPP=44,4% [IC95 %=13,7-78,8] VPN=87,5% [IC95 %=61,6-98,4] <u>à 18 mois</u> sensibilité=0% [IC95 %=0-84,2] spécificité=95,4% [IC95 %=77,2-99,8] VPP=0% [IC95 %=0-97,5] VPN=91,3% [IC95 %=71,9-98,9]	présentent une lésion invasive concomitante sur la pièce de résection)	
								valeur diag HPV	<u>à 6 mois</u> sensibilité=90% [IC95 %=55,5-99,7] spécificité=58,3% [IC95 %=27,7-84,8] VPP=64,3% [IC95 %=35,1-87,2] VPN=87,5% [IC95 %=47,3-99,6] <u>à 12 mois</u> sensibilité=83,3% [IC95 %=35,8-99,5] spécificité=58,8% [IC95 %=32,9-81,5] VPP=41,7% [IC95 %=15,1-72,3] VPN=90,9% [IC95 %=58,7-99,7] <u>à 18 mois</u> sensibilité=0% [IC95 %=0-84,3] spécificité=91,7% [IC95 %=73-98,9] VPP=0% [IC95 %=0-84,2] VPN=91,7% [IC95 %=73,0-98,9]		
								valeur diag cyto + HPV	à 6 mois : sensibilité=90,0% ; spécificité=50,0% ; VPP=52,9% ; VPN=88,9% à 12 mois : sensibilité=100% ; spécificité=52,6% ; VPP=40% ; VPN=100% à 18 mois : sensibilité=0% ; spécificité=91,7% ; VPP=0% ; VPN=91,7%		

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
YOUNG2007	rétrospective	1988-2006	Etats-Unis	18-73 ans, moy=31 ans 30,4 ans traitement conservateur *vs* 40,3 ans hystérectomie (p<0,001)	AIS histo sur pièce opératoire ; moyenne de profondeur de la conisation = 1,4 cm	suivi moyen=34 mois marges non saines= présence AIS < 1 mm de la marge chirurgicale ou curetage endocervical positif lors de la chirurgie après la conisation	74 dont 40 avec un suivi connu	délai au diagnostic après première conisation avec marges saines	4 récidives AIS entre 5-54 mois après traitement initial 1 adénocarcinome 1A1 après 4 ans	dans BAALBERGEN2014 et SALANI2009 présence de carcinome in situ dans 6,8 % des cas	NP4
ANDERSEN2002	non précisé	1990-2001	Danemark	moyenne=34 ,9 ans	conisation laser pour AIS histo.	<u>si marges non saines</u>: à 3 mois colpo et cyto si normal : cyto tous les 3 mois pendant un an puis tous les 6 mois la deuxième année puis annuellement <u>si marges saines</u> : cyto avec les mêmes fréquences <u>si cyto anormale durant le suivi</u> : colpo, biopsie et curetage moyenne de suivi=49 mois nombre moyen de visite de suivi=7 récidive=CIN ou maladie invasive histo	60	délai au diagnostic	récidive *:* 6,9 % (n=4/60) patiente 1 *:* récidive AIS à 4 mois avec marges non saines patiente 2 *:* récidive AIS à 6 mois avec marges non saines patiente 3 *:* récidive CIN1 à 61 mois avec marge saines patiente 4 *:* récidive CIN3 à 62 mois avec marges saines	dans SALANI2009 et BAALBERGEN2014	NP4

Référence	Type d'étude	Période	Pays	Tranche d'âge	Situation clinique	Suivi	Effectif total	Résultats		Biais éventuel / remarque	NP
KENNEDY2002	non précisé	1994-2001	Etats-Unis	moy=37 ans	hystérectomie ou conisation pour AIS histo 37 hystérectomies, 30 anse diathermique, 27 bistouri froid et 4 laser	non décrit	98	délai au diagnostic	<u>parmi conisation laser</u> : (n=4, marges saines) 1 AIS à 6 mois pas de récidive pour les 3 autres avec suivi à 24 et 62 mois <u>parmi CKC : (n=27)</u> n=2 marges non évaluables : pas de récidive avec suivi à 144 et 165 mois n=5 marges non saines ou curetage positif : 3 sans récidive avec suivi de 23 à 130 et 2 récidives AIS à 26 et 50 mois n=20 marges saines et curetage négatif : 1 AIS à 14 mois et 19 sans récidive avec suivi entre 5 et 136 mois <u>parmi LEEP: (n=30)</u> n=12 marges non saines ou curetage positif : 2 AIS à 14 mois et 1 adénocarcinome invasif à 11 mois, 9 sans récidive entre 1-133 mois n=18 marges saines et curetage négatif : 2 AIS à 30 et 60 mois, 16 sans récidive avec suivi à 9-105 mois	dans SALANI2009, BAALBERGEN2014 et JIANG2017	NP4
LEA2002	rétrospective	1995-2001	Etats-Unis	médiane=33 ans	< 40 ans avec curetage endocervical (technique non précisée) lors conisation initiale pour AIS histo et qui ont ensuite 2e traitement	suivi des 16/29 souhaitant préservation fertilité avec re-conisation : 8-48 mois, médiane=18 mois	29	facteurs de risque de récidive (AIS, multivarié)	résultat curetage endocervical lors conisation initiale : p<0,01	dans SALANI2009	NP4

/Thésaurus
SURVEILLANCE POST-THÉRAPEUTIQUE
DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES DU COL DE L'UTÉRUS

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISSN 2104-953X
ISBN : 978-2-37219-490-7
ISBN net : 978-2-37219-491-4

DEPÔT LÉGAL SEPTEMBRE 2019

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

RREFSURVCOLTHES19

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER