

Faut-il faire des biopsies multiples ?

J.J. BALDAUF *^{1a}, C.Y. AKLADIOS ^{1a}, G. AVEROUS ^{1b}, E. BAULON ^{1a},
V. THOMA ^{1a}, M. FENDER ²
(Strasbourg, Illkirch Graffenstaden)

Résumé

En cas d'anomalies cytologiques, un examen colposcopique avec des biopsies dirigées est recommandé avant tout traitement dans le but de confirmer la lésion cervicale et de préciser sa sévérité, sa topographie et son étendue. Cette revue de la littérature a permis d'analyser les performances diagnostiques de la colposcopie et de la biopsie dirigée et d'évaluer les avantages et les inconvénients liés à la pratique de biopsies multiples, voire à la réalisation de biopsies systématiques aux quatre quadrants ou d'un curetage endocervical.

Mots clés : CIN, cancer du col, colposcopie, biopsie dirigée, curetage endocervical

- 1 - Hôpitaux universitaires de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre - 1 avenue Molière -
BP 83049 - 67098 Strasbourg cedex
a - Département de gynécologie et d'obstétrique
b - Service de pathologie
2 - Association EVE - 69 route du Rhin - Illkirch Graffenstaden

* Correspondance : Jean-Jacques.Baldauf@chru-strasbourg.fr

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Professeur Jean-Jacques Baldauf, déclare n'avoir aucun intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

En cas d'anomalies cytologiques, un examen colposcopique avec des biopsies dirigées et/ou un curetage endocervical est recommandé avant tout traitement dans le but de confirmer la lésion cervicale et de préciser sa sévérité, sa topographie et son étendue (ANAES - Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Cette confirmation histologique est indispensable pour éviter les traitements inutiles et leurs complications, notamment obstétricales, non négligeables [1]. Comparé à la pratique du « see and treat » où le traitement a été fait en se basant uniquement sur le résultat du frottis et sur l'aspect colposcopique, les taux nettement plus faibles de pièces opératoires sans lésion confirment l'aptitude de la biopsie préalable à mieux sélectionner les patientes avec une authentique lésion et l'aptitude de l'exploration colposcopique à localiser celle-ci à défaut de pouvoir en préciser la sévérité [2]. La biopsie dirigée est également utile pour découvrir une lésion invasive débutante ou micro-invasive qui contre-indiquerait un traitement destructeur.

Néanmoins la colposcopie est un examen subjectif avec une reproductibilité inter- et intra-opérateur très imparfaite [3-5]. La fiabilité de la colposcopie et de la biopsie dirigée a été récemment remise en question, puisque dans approximativement un tiers des CIN de haut grade l'impression colposcopique n'évoque pas la sévérité de la lésion [6-9]. Afin de pallier à cette sensibilité imparfaite pour détecter les lésions sévères, une augmentation du nombre de biopsies [10], voire la réalisation de biopsies systématiques portant sur tous les quadrants du col, même sans anomalie colposcopique, ou un curetage endocervical systématique ont été proposés [11, 12].

Une revue de la littérature nous permet d'analyser les performances de la colposcopie et les répercussions des difficultés liées à certaines situations particulières avant d'étudier les avantages et les inconvénients liés à la pratique de biopsies multiples, voire à la réalisation de biopsies systématiques aux quatre quadrants ou d'un curetage endocervical systématique.

I. COLPOSCOPIE ET BIOPSIE DIRIGÉE

I.1. Objectifs

La colposcopie est indispensable pour diriger la ou les biopsies. Elle permet de préciser la topographie des lésions et de définir les limites et la situation de la zone de transformation du col. Associée à la cytologie et à l'examen histologique fourni par la biopsie dirigée, la colposcopie permet de poser les indications thérapeutiques, de choisir la méthode la plus appropriée et de dimensionner le traitement au juste nécessaire.

Selon les écoles, la colposcopie est considérée comme un examen diagnostique, recherchant la meilleure corrélation colpo-histologique par l'identification des images élémentaires et leur regroupement en tableaux ou complexes colposcopiques, ou comme un examen topographique pour diriger la biopsie. En fait, cette deuxième conception de la colposcopie suppose implicitement un rôle diagnostique dans la mesure où la biopsie doit être dirigée sur les zones qui présentent les lésions les plus graves.

L'obtention d'une bonne corrélation colpo-histologique par l'identification fiable de la zone la plus suspecte devrait en théorie réduire le nombre de biopsies à faire. En pratique, l'examen colposcopique doit permettre de distinguer quatre catégories de patientes : 1) celles qui présentent un cancer invasif dont le diagnostic requiert une biopsie suffisamment profonde, 2) celles qui nécessitent une exérèse afin d'infirmier le diagnostic de cancer invasif, 3) celles qui présentent des lésions mineures pouvant être surveillées ou traitées par une destruction locale sans risque de sous-traiter ou de laisser évoluer un cancer et 4) celles qui ne présentent pas de lésions [13]. Pour cela les colposcopistes cherchent à éviter trois types d'erreurs :

- celle qui consiste à conclure à tort à l'existence d'une lésion ; il s'agit des résultats faux positifs quantifiés par la spécificité de la colposcopie ; ils exposent à un traitement inutile avec ses complications possibles et les difficultés de la surveillance ultérieure ;
- celle qui consiste à conclure à tort à l'absence d'une lésion ; il s'agit des résultats faux négatifs quantifiés par la sensibilité de la colposcopie ; ils comportent un risque d'évolution des lésions méconnues, particulièrement dangereuse si la patiente est perdue de vue ;

- enfin celle qui consiste à méconnaître une lésion (micro) invasive qui expose au risque d'évolution de ce cancer du fait du retard diagnostique ou du sous-traitement en cas de surveillance ou de destruction de la lésion sous-évaluée.

Dans la littérature, l'appréciation de la fiabilité de la colposcopie se heurte à deux difficultés : d'une part le résultat histologique ne devrait pas constituer le standard de référence diagnostique ; en effet bien que généralement faite chez toutes les patientes, la biopsie dirigée n'est pas un standard de référence indépendant car implicitement orientée par la colposcopie, d'autre part l'évaluation grâce à l'analyse histologique des pièces d'exérèse constitue un authentique biais de vérification et un biais de sélection. En effet, ce type d'évaluation comporte une sur-représentation des patientes avec une biopsie positive car l'abstention thérapeutique est généralement recommandée chez les patientes avec une biopsie négative. Cela aboutit mathématiquement à une augmentation de la sensibilité et à une diminution de la spécificité qui ne pourraient être évitées que par la prise en compte des données de surveillance à long terme, généralement absentes dans les études rétrospectives. Par ailleurs l'exérèse concerne généralement les lésions les plus sévères pour lesquelles l'interprétation colposcopique est réputée plus fiable.

1.2. Spécificité de la colposcopie avec biopsie dirigée

Dans une étude portant sur 739 conisations faites pour une CIN2-3 à la biopsie dirigée préalable, Costa *et coll.* ont noté un conisat sans néoplasie dans 12,7 % des cas [14]. La probabilité d'une absence de lésion est inversement corrélée au nombre de quadrants présentant une zone de transformation atypique à la colposcopie. L'absence de lésion peut être liée au phénomène de réparation tissulaire et d'inflammation suite à la biopsie, à l'exérèse plus ou moins complète de la lésion par cette biopsie, à la régression spontanée de la lésion résiduelle entre la biopsie et la conisation (plus fréquent pour les lésions de petites tailles) [15]. La reproductivité imparfaite du diagnostic histopathologique notamment dans les CIN de bas grade [16] contribue également à ces résultats faux positifs de la colposcopie avec biopsie dirigée. Ils sont liés aux aspects de métaplasie immature observée plus fréquemment durant l'adolescence et au cours de la première grossesse, et aux aspects dystrophiques post-thérapeutiques ou post-ménopausiques [17] et témoignent parallèlement de la spécificité imparfaite de la colposcopie. Cette spécificité est estimée à 48 % avec des extrêmes

allant selon les auteurs de 23 à 67 % [5, 17, 18]. La spécificité de la colposcopie est meilleure pour identifier une CIN de haut grade ou un cancer (moyenne = 69 % ; extrêmes : 39 et 93 %) qu'une CIN de bas grade [13, 17]. Notons aussi que la présence de lésions au conisat est plus fréquente en cas d'anomalies cytologiques sévères [19-21].

Dans une méta-analyse de 32 études publiées entre 1969 et 2011 et incluant 10 598 femmes [22], la spécificité de la biopsie dirigée pour diagnostiquer des CIN2+ était de 63,4 % (50,9-76,7) et celle pour le diagnostic des CIN3+ de 44,5 % (34,3-55,2 %).

1.3. Sensibilité de la colposcopie avec biopsie dirigée

La sensibilité de la colposcopie est élevée, variant de 87 % à 99 % [17, 23, 24]. Elle est plus faible pour les anomalies mineures pour lesquelles on note également une interprétation colposcopique peu reproductible [17]. La fréquence des faux négatifs de la colposcopie est probablement sous-estimée dans la mesure où la grande majorité des patientes avec un aspect colposcopique normal ne sont ni biopsiées ni traitées par une exérèse (biais de vérifications). Cela a été particulièrement manifeste dans une méta-analyse de 32 études publiées entre 1969 et 2011 et incluant 10 598 femmes [22]. Dans cette étude la sensibilité de la biopsie dirigée pour diagnostiquer des CIN2+, était de 80,1 % (73,2-85,6 %) et celle pour le diagnostic des CIN3+ de 83,6 % (74,9-89,8 %). Les auteurs de cette méta-analyse ont noté une grande hétérogénéité des résultats entre les différentes études pouvant s'expliquer entre autres par des divergences méthodologiques telles que le nombre de biopsies réalisées, la sévérité du résultat cytologique avant la biopsie, le délai entre la biopsie et l'éventuelle exérèse [22]. La très grande majorité des études incluses dans cette méta-analyse souffre de biais de sélection avec une sur-représentation des patientes avec une biopsie positive aboutissant mathématiquement à une augmentation de la sensibilité [22]. En effet dans la pratique courante l'abstention thérapeutique est recommandée chez une patiente avec une biopsie négative [25].

Le diagnostic d'une lésion dans un délai très court, après la colposcopie normale ou chez une patiente qui présente des anomalies cytologiques persistantes, accrédite l'hypothèse d'un résultat faux négatif [26]. La fréquence des lésions découvertes ultérieurement au cours de la surveillance varie entre 9 et 78 % essentiellement en fonction de la sévérité de l'anomalie cytologique initiale et de la durée du suivi [20, 27-30]. Dans la littérature, entre 4 à 66 % des colposcopies

faites dans un délai inférieur à 6 mois après le frottis évoquant une LIEBG sont normales [31]. En cas de colposcopiste expérimenté, l'incidence ultérieure des CIN observée au cours d'une surveillance supérieure à cinq ans n'était pas significativement différente chez ces patientes par comparaison à une population de témoins appariées en fonction de l'âge, de la parité et de la durée de surveillance [32]. Ce résultat en faveur de l'expérience du colposcopiste mérite d'être confirmé par d'autres études rares voire inexistantes à ce jour.

Parmi les causes des faux négatifs de la biopsie dirigée, on peut mentionner l'expérience insuffisante du colposcopiste, l'inaccessibilité de la zone colposcopique anormale pour une biopsie, et l'existence de lésions non visibles à la colposcopie. Les principales causes de résultats faux négatifs de la colposcopie sont l'absence de signes élémentaires évocateurs d'une lésion du fait de sa petite taille ou de sa situation endocervicale. L'inexpérience du colposcopiste expose à une mauvaise appréciation des aspects colposcopiques pathologiques et à la mauvaise localisation de la jonction cylindro-malpighienne [24, 33]. Les développements récents en colposcopie et notamment l'amélioration du traitement des images ont permis d'augmenter le taux de détection des CIN2+ à la colposcopie de l'ordre de 25 % [34, 35]. Il n'est toutefois pas prouvé que ces améliorations techniques compensent un manque d'expérience en colposcopie.

1.4. Fiabilité de la colposcopie avec biopsie dirigée pour le diagnostic de cancer

Le diagnostic indiscutable du cancer à la biopsie ne peut être posé que si une biopsie suffisamment profonde permet d'affirmer une invasion stromale de plus de 5 mm de profondeur. Ce diagnostic évite alors la conisation complémentaire et aboutit à une prise en charge diagnostique et thérapeutique à la fois plus rapide et plus aisée en permettant une évaluation IRM d'un col non conisé et une intervention non gênée par l'inflammation pelvienne post-conisation. Le colposcopiste cherche non seulement à identifier ces lésions nécessitant une biopsie profonde mais pouvant être hémorragique compte tenu de la profondeur et surtout de la congestion et de l'angiogenèse, mais aussi à éviter la sous-évaluation trop importante (CIN1) ou la biopsie faussement négative qui expose au risque d'évolution du cancer du fait du retard diagnostique ou du sous-traitement en cas de surveillance ou de destruction.

Globalement la pertinence de la colposcopie pour le diagnostic de carcinome augmente avec la profondeur de l'invasion. Lorsque la jonction squamo-cylindrique est totalement visible, le cancer épidermoïde occulte est diagnostiqué par le colposcopiste dans 85 à 100 % des cas [13]. Par contre le carcinome micro-invasif est diagnostiqué plus rarement (un tiers des cas avec des variations comprises selon les auteurs entre 0 et 70 %).

Une analyse multifactorielle portant sur 739 conisations faites pour CIN2-3 à la biopsie a montré que les 5,8 % de lésions micro-invasives (n = 42) ou invasives débutantes (n = 1) sont plus fréquentes lorsque la biopsie préalable révèle une CIN3 (6,5 %) qu'une CIN2 (4,5 %). L'âge de la patiente, le nombre de quadrants cervicaux atteints par la lésion, la non-visibilité de la jonction squamo-cylindrique et la surface du conisat ont été les facteurs de risque indépendants associés au diagnostic de cancers révélés à la conisation [14]. La colposcopie non satisfaisante et la grande taille des lésions ont été identifiées comme des facteurs de risque de méconnaissance de cancer micro-invasif dans une série de 191 patientes hystérectomisées pour une biopsie montrant une CIN3 [36]. Certaines études ont identifié l'âge des patientes, la colposcopie non satisfaisante et la grande taille des lésions comme des facteurs indépendants corrélés à l'existence d'un cancer (micro) invasif méconnu [37].

Le non-diagnostic de la micro-invasion relève de trois types de causes de fréquence sensiblement identiques :

- l'absence de signes colposcopiques évocateurs. Ces signes colposcopiques évocateurs sont d'autant plus inconstants que le foyer d'invasion est petit et peu profond ;
- une mauvaise appréciation de la situation endocervicale de la jonction squamo-cylindrique. Situation dont la fréquence augmente avec l'âge des patientes ;
- la méconnaissance des signes colposcopiques évocateurs. En l'absence de signes pathognomoniques évidents le diagnostic des carcinomes micro-invasifs ou des cancers occultes repose sur un ensemble de critères topographiques, morphologiques et surtout sur l'association d'images élémentaires suspectes dont la reconnaissance colposcopique nécessite une vraie expertise. Parmi ces images il convient de mentionner : les anomalies vasculaires, des irrégularités de surface dues aux rétractions épithéliales ou aux bourrelets périphériques congestifs, des petites ulcérations, des vaisseaux dénudés, des zones de nécrose et de saignements liés à une fragilité excessive de la muqueuse. Ces zones suspectes sont quelquefois situées à distance de la

ligne de jonction. Leur biopsie relève davantage de leur identification grâce à l'expertise colposcopique que de la réalisation de biopsies systématiques au niveau de la ligne de jonction dans les quatre quadrants dont la pertinence reste discutée [36].

1.5. Difficultés de la colposcopie avec biopsie dirigée dans certaines situations particulières

Certaines situations peuvent diminuer la fiabilité de la colposcopie et des biopsies dirigées voire compliquer leur réalisation.

1.5.a. Jonction squamo-cylindrique non visible (JNV)

Des modifications physiologiques ou anatomiques du col telles que l'ascension de la jonction squamo-cylindrique dans le canal cervical et le rétrécissement de l'orifice cervical au cours de l'âge, ou chez la nullipare, et la sténose plus ou moins serrée de l'orifice cervical après un traitement, constituent de vraies difficultés pour le colposcopiste en rendant cette jonction squamo-cylindrique non visible à la colposcopie et non accessible à la biopsie dirigée. Ces difficultés sont souvent majorées pour le diagnostic des néoplasies glandulaires qui sont situées au-delà de cette jonction dans le canal endocervical. Parallèlement l'atteinte de l'endocol constitue une des voies d'extension des lésions cervicales qui accompagnent souvent l'évolution histologique vers le cancer. On note en effet que la probabilité d'une lésion micro-invasive sous-jacente augmente avec la surface de l'anomalie cervicale constatée à la colposcopie, et que 80 % à 94 % des micro-invasions comportent une extension endocervicale. Ces différents arguments justifient le recours au curetage endocervical (CEC) notamment en cas de colposcopie non satisfaisante. Dans ce cas la proportion de lésions sévères diagnostiquées au curetage endocervical qui auraient été méconnues à la biopsie dirigée augmente significativement [38], et plusieurs auteurs signalent des cancers découverts au curetage endocervical en notant que dans la majorité des cas ils étaient associés à des colposcopies non satisfaisantes [39].

1.5.b. La grossesse

La biopsie dirigée n'est pas contre-indiquée pendant la grossesse, contrairement au CEC, mais le risque plus élevé de saignements liés aux tissus physiologiquement hyperhémisés et congestifs incite à en limiter le nombre en la réservant principalement aux lésions étendues

évoquant une CIN de haut grade ou une lésion invasive [40]. Il est par ailleurs recommandé d'utiliser des pinces plus petites, et parfaitement coupantes, pour ne pas provoquer de saignement excessif.

1.5.c. La ménopause

Les aspects pathologiques sont les mêmes chez la femme ménopausée mais la situation endocervicale fréquente des lésions, le rétrécissement de l'orifice cervical externe et la sclérose des tissus cervicaux gênent l'observation précise. Une préparation œstrogénique par voie orale, transdermique ou vaginale pendant une durée de 7 à 15 jours permet d'améliorer la trophicité de la muqueuse, mais la jonction cylindro-malpighienne ne devient que très rarement visible. L'âge élevé des patientes diminue la pertinence de la biopsie dirigée et peut conduire à y associer un CEC [41].

1.5.d. Le col traité

La surveillance des patientes traitées pour une CIN doit permettre la détection des lésions résiduelles et/ou récurrentes avant qu'elles n'évoluent vers un cancer. Ces lésions surviennent en général dans les premières années postopératoires. La difficulté du diagnostic colposcopique des lésions résiduelles ou récidivantes est liée essentiellement à leur localisation souvent endocervicale et à la présence fréquente d'un épithélium métaplasique immature pouvant persister longtemps, voire indéfiniment chez certaines patientes. Les petites lésions cachées par des replis cicatriciels ou situées au contact d'une métaplasique immature sont particulièrement difficiles à diagnostiquer.

Après une conisation à l'anse diathermique la fréquence des colposcopies non satisfaisantes varie de 6 à 46 % et celle des sténoses de 1,3 à 5,2 % [42, 43] en augmentant avec l'âge des patientes, la profondeur de l'exérèse et le délai postopératoire [44]. Ces remaniements cicatriciels incitent davantage au recours au CEC plutôt qu'à la multiplication des biopsies dirigées. Dans une étude portant sur 1 054 patientes revues un an après le traitement d'une lésion cervicale, le curetage endocervical est positif dans 6,6 % des cas alors que le frottis est normal et dans près d'un cas sur deux cette situation correspond à une CIN2+ [45].

II. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DE LA PRATIQUE DE BIOPSIES MULTIPLES

L'augmentation du nombre de biopsies dirigées prélevées par patiente améliore la sensibilité de la procédure [18, 24]. Dans la méta-analyse récente faite par Underwood, la sensibilité moyenne pour le diagnostic des CIN3+ passe de 90 % lorsqu'une biopsie est faite, à 93 % lorsqu'une ou plusieurs biopsies sont réalisées, et à près de 100 % lorsque systématiquement plusieurs biopsies sont faites [22]. Une analyse menée dans le cadre de l'étude ALTS avait pour objectif d'évaluer la sensibilité de la biopsie dirigée par colposcopie en fonction du nombre de biopsies réalisées et la qualification du colposcopiste. L'étude a porté sur 2 675 colposcopies réalisées par 35 praticiens étant soit infirmiers, gynécologues généralistes, internes en gynécologie oncologique ou gynécologues oncologues [10]. Au cours de la colposcopie qui comportait un examen sans préparation et un examen après application d'acide acétique à 5 % (pas d'application de lugol), une biopsie de la zone portant l'anomalie colposcopique la plus sévère puis celle des autres zones avec des anomalies étaient préconisées. Par conséquent il ne s'agissait pas dans cette étude de biopsies supplémentaires systématiques en l'absence d'anomalies colposcopiques. Au total 403 CIN3 et cinq cancers ont été diagnostiqués soit immédiatement, soit au cours de la surveillance durant deux ans chez ces patientes recrutées après des anomalies cytologiques mineures (critère d'inclusion dans l'étude ALTS). La sensibilité de la colposcopie avec biopsies dirigées pour le diagnostic des CIN3+ ne variait pas significativement en fonction de la qualification du praticien réalisant l'examen, mais notons que dans cette étude, l'analyse porte sur la qualification du colposcopiste plus que sur l'expérience en termes de nombre de colposcopies réalisées ou de formation initiale ou continue. Par contre la sensibilité pour le diagnostic des CIN3+ augmentait avec le nombre de biopsies réalisées, passant de 68,3 % pour une biopsie, à 81,8 % pour deux biopsies et 83,3 % pour trois biopsies ou plus [10].

L'analyse anatomopathologique d'une pièce de conisation faite immédiatement après une colposcopie dans le cadre d'une étude prospective multicentrique a permis d'étudier la fiabilité d'une ($n = 26$), de 2 ($n = 192$) ou 3 ($n = 26$) biopsies dirigées faites par patiente. Dans cette étude les colposcopistes avaient tous une pratique d'au moins trois ans. La sensibilité pour le diagnostic des lésions n'a pas été significativement augmentée par la pratique de la deuxième et la troisième biopsies. Par contre, la pratique d'une deuxième biopsie a

significativement amélioré l'appréciation préopératoire de la sévérité de la lésion en augmentant la détection des lésions sévères [2].

III. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DE LA PRATIQUE DU CURETAGE ENDOCERVICAL ASSOCIÉ À LA BIOPSIE

Le curetage endocervical reste une procédure controversée. Les défenseurs de cette procédure notent qu'elle augmente globalement la sensibilité de la colposcopie en permettant de découvrir 2 à 6 % de lésions CIN2+ qui n'auraient pas été découvertes par la seule biopsie dirigée [12, 41]. Les opposants à cette technique mentionnent son caractère douloureux et les difficultés de l'interprétation anatomo-pathologique liées à des fragments de petite taille, mal orientés, et souvent sans stroma [46]. Il n'existe pas de consensus quant aux indications du CEC. En argumentant du fait que le curetage endocervical est surtout contributif chez des patientes qui de toute façon sont candidates à un traitement par exérèse, certains auteurs ne retiennent pas l'indication du curetage endocervical en routine en cas d'anomalies pavimenteuses au frottis [38]. Pour d'autres, le curetage endocervical est recommandé en cas de colposcopie non satisfaisante, surtout en présence d'anomalies cytologiques sévères [47, 48]. En effet le taux de cancers étant six fois plus élevé qu'en cas de colposcopie satisfaisante, il peut atteindre 9 % dans cette situation [49], et la découverte immédiate du cancer grâce au CEC permettrait d'éviter une conisation inutile. Un recours argumenté au CEC, soit lorsque la zone suspecte n'est pas complètement visible, ou difficilement accessible à la biopsie, soit parce que la lésion cervicale est simplement suspectée sans être vue, en cas d'anomalies cytologiques glandulaires, ou de discordance cyto-colposcopique [24], semble un moyen terme dans cette controverse défendable par les données de la littérature. En effet la contribution du curetage endocervical au diagnostic final est particulièrement nette dans les situations où la biopsie est normale. Cette situation concerne 12 à 21 % des femmes où un CEC est fait [41, 45]. Pour Pretorius *et coll.*, la contribution du CEC au diagnostic augmente avec la sévérité des lésions sous-jacentes passant de 16 % pour les lésions mineures à 76 % en cas de cancer [12]. Jusqu'à 10 % de lésions micro-invasives sont découvertes chez les patientes grâce au curetage endocervical alors que la colposcopie et la biopsie exocervicale sont totalement normales [50]. Au total de nombreux

auteurs mentionnent des situations où seul le curetage endocervical a permis d'aboutir au diagnostic de cancer soit immédiatement à l'analyse du prélèvement cureté, soit secondairement à l'analyse du conisat lorsque le curetage endocervical n'avait montré qu'une néoplasie intraépithéliale [12, 45, 50, 51]. Dans une étude portant sur 15 cancers du col, 7 n'ont été diagnostiqués que grâce au curetage endocervical [52]. Dans une autre étude portant sur 17 cancers, 6 étaient notés chez les patientes avec colposcopie normale et dans cinq cas sur ces six, seul le curetage endocervical montrait une lésion [51]. Parmi 6 cancers découverts à la conisation alors que la colposcopie préopératoire était satisfaisante, 86 % ont uniquement été évoqués au curetage endocervical [51]. Dans une série portant sur 21 cancers, 76 % avaient un curetage endocervical positif ; dans 1 cas sur 21, seul le curetage endocervical révélait une lésion et justifiait la conisation qui a permis le diagnostic.

IV. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DE LA PRATIQUE DE BIOPSIES SYSTÉMATIQUES AUX QUATRE QUADRANTS

Si la multiplication des biopsies faites en cas d'anomalies colposcopiques améliore le diagnostic des lésions cervicales sévères, il reste à s'interroger sur la place des biopsies systématiques faites aux quatre quadrants en l'absence d'anomalies colposcopiques. Dans ce contexte il convient de prendre en compte le gain en termes de sensibilité, mais aussi l'impact clinique et les conséquences en termes de prise en charge thérapeutique.

Pretorius *et coll.* ont publié une étude concernant des colposcopies faites par sept colposcopistes chez 1 383 patientes adressées pour des anomalies cytologiques et/ou une infection HPV [53]. Au cours de la colposcopie a été réalisé une biopsie dirigée sur la zone estimée la plus sévèrement atteinte. Puis des biopsies systématiques sur chaque quadrant du col utérin au niveau de la jonction squamo-cylindrique et un curetage endocervical ont été faits [53]. Les sept colposcopistes avaient déjà préalablement pratiqué plus de 100 colposcopies. Un cancer ou une CIN3 était diagnostiqué chez respectivement 31 (2,2 %) et 191 (13,8 %) des patientes parmi les 1 383. La sensibilité pour diagnostiquer une CIN3 à la biopsie dirigée variait selon le colposcopiste entre 26,8 % et 92,9 %. Cette sensibilité augmentait en fonction de la taille de la lésion CIN3+. Le rendement en termes de

détection de lésions CIN3+ de la biopsie dirigée était 7,8 fois supérieur à celui des biopsies systématiques faites en l'absence d'anomalies coloscopiques (19,9 % *versus* 2,5 % ; $p < 0,001$). Le rendement en termes de détection des lésions CIN3+ des biopsies systématiques diminuait quand la taille de la lésion (exprimée en nombre de quadrants atteints) augmentait. Au total, 87,1 % des cancers et 63,5 % des CIN3 ont été diagnostiqués par la biopsie dirigée alors que respectivement 9,7 % des cancers et 25,7 % des CIN3 ont été diagnostiqués par les biopsies réalisées à titre systématique aux quatre quadrants [53]. Par rapport à la biopsie dirigée, la détection des CIN3 augmentait respectivement de 0,7 %, 1,8 %, 2,7 % et 3,1 % avec la réalisation d'une biopsie systématique sur un, deux, trois ou quatre quadrants supplémentaires [53].

Dans l'essai randomisé TOMBOLA, il a été montré que le résultat faux négatif de la biopsie n'a aucune conséquence clinique délétère pour la patiente dans la mesure où ce diagnostic est posé dans le cadre de la surveillance des patientes au moment du prochain examen diagnostique, avant la survenue d'un cancer et que ces lésions non diagnostiquées correspondent souvent à des petits foyers de CIN2 ou en voie de régression [54].

D'autres études prospectives devront par conséquent évaluer le bénéfice ou l'absence de bénéfice du diagnostic grâce à des biopsies systématiques aux quatre quadrants de ces CIN non visualisées à la coloscopie. Seule la mise en évidence d'un bénéfice sous forme d'une diminution de l'incidence ultérieure de cancer du col pourrait justifier cette pratique. À l'inverse, en l'absence de bénéfice clinique prouvé, cette pratique devrait être évitée car elle comporte un risque non négligeable de sur-traitement. De surcroît, il paraît difficile de choisir la méthode de traitement adéquate et les bonnes dimensions de ce dernier en l'absence d'anomalies coloscopiques visibles. On peut par conséquent craindre qu'aux conséquences délétères du sur-traitement s'ajoute celle d'un traitement surdimensionné.

V. L'EXPÉRIENCE EN COLPOSCOPIE AMÉLIORE LA FIABILITÉ DE L'EXAMEN SANS AUGMENTER LE NOMBRE DE BIOPSIES

La performance de la coloscopie est opérateur dépendante, la compétence et l'expérience des médecins pratiquant la coloscopie

sont variables [10, 23, 55]. À partir des images colposcopiques de 60 dossiers dont 15 concernaient des patientes avec une CIN2 ou 3 et 15 des patientes avec un cancer micro-invasif ou invasif, l'interprétation du tableau colposcopique, le recours à une biopsie et la prédiction de la sévérité histologique de celle-ci proposés par 15 experts ont été comparés à ceux proposés par 41 praticiens [56]. Tout en réalisant plus rarement des biopsies que les praticiens, les experts prédisent les lésions cervicales avec une meilleure sensibilité (88 % *versus* 70 %) [56]. La différence est particulièrement nette pour les cancers justement évoqués dans 50 % *versus* 33 % des cas [56]. Elle illustre la plus-value liée à l'expérience et s'explique par le fait qu'en l'absence de signes pathognomoniques évidents, le diagnostic des carcinomes micro-invasifs ou des cancers occultes repose sur un ensemble de critères topographiques, morphologiques et surtout l'association d'images élémentaires suspectes dont la reconnaissance colposcopique requiert cette expertise. En 2002 Ferris *et coll.* présentaient les effets bénéfiques d'un stage intensif en colposcopie [57] et notaient une amélioration individuelle significative à la fin du stage avec un gain en termes de reconnaissance des CIN1 (+ 25 %), CIN2-3 (+ 23 %) et cancers (+ 20 %). La formation initiale vise, en plus de la reconnaissance des images colposcopiques élémentaires, l'apprentissage de l'utilisation de scores tels que l'index colposcopique de REID qui améliore significativement la corrélation entre l'impression colposcopique et le résultat histopathologique [58]. L'expertise du colposcopiste repose à la fois sur une formation initiale et continue de qualité, un niveau d'activité suffisant et des efforts permanents d'auto-évaluation dans un souci d'assurance qualité de la prestation de soin que représente la colposcopie avec biopsie dirigée.

Rappelons qu'en France, la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV) a initié une démarche d'assurance qualité qui a abouti à des « recommandations pour la pratique de la colposcopie » en 2000 [59]. Pour promouvoir l'assurance qualité en colposcopie et en association avec le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM) et la Société française de gynécologie (SFG), la SFCPCV propose aux colposcopistes une adhésion à la « Charte de qualité en colposcopie » délivrée par le Conseil national professionnel dédié aux bonnes pratiques en gynécologie et obstétrique (CNPGO).

CONCLUSION

La performance de la colposcopie et des biopsies dirigées est opérateur dépendante. La multiplication des biopsies faites en cas d'anomalies colposcopiques améliore le diagnostic des lésions cervicales sévères tout comme la pratique du curetage endocervical dans certaines indications particulières. À l'inverse, l'impact clinique des biopsies systématiques faites aux quatre quadrants en l'absence d'anomalies colposcopiques n'est pas prouvé et l'augmentation de la sensibilité diagnostique est mineure. La qualité de la formation et l'expérience paraissent plus judicieuses pour améliorer les performances de la colposcopie et des biopsies dirigées.

Bibliographie

- [1] Baldauf JJ, Baulon E, Thoma V, Woronoff AS, Akladios CY. Obstetric outcomes following LOOP-excision. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013 Oct;42(6):534-40.
- [2] Zuchna C, Hager M, Tringler B, Georgouloupoulos A, Ciresa-Koenig A, Volgger B, Widschwendter A, Staudach A. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:321 e1-6.
- [3] Ferris DG, Litaker MS. Prediction of cervical histologic results using an abbreviated Reid Colposcopic Index during ALTS. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:704-10.
- [4] Wensveen C, Kagie M, Nagelkerke N, Trimpos B. Interobserver agreement on interpreting hand drawings of colposcopy in women with borderline cytology to predict high-grade lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:123-6.
- [5] Massad LS, Jeronimo J, Schiffman M. Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. *Obstet Gynecol* 2008;111:1279-84.
- [6] Moss EL, Hadden P, Douce G, Jones PW, Arbyn M, Redman CW. Is the colposcopically directed punch biopsy a reliable diagnostic test in women with minor cytological lesions? *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:421-6.
- [7] Mousavi AS, Fakour F, Gilani MM, Behtash N, Ghaemmaghami F, Karimi Zarchi M. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology. *J Low Genit Tract Dis* 2007;11:147-50.
- [8] Boonlikit S, Asavapiriyant S, Junghuttakarnsati P, Tuipae S, Supakarpongkul W. Correlation between colposcopically directed biopsy and large loop excision of the transformation zone and influence of age on the outcome. *J Med Assoc Thai* 2006;89:299-305.

- [9] Starzewski J, Gozdz S, Chil A, Piasek G, Plutecki J, Smorag L, Dembowska R, Krawczyk J. Postoperative verification of cervical intraepithelial neoplasia grade. *Wiad Lek* 2003; 56:162-6.
- [10] Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, Schiffman M, Solomon D, Jeronimo J. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006;108:264-72.
- [11] Nam K, Chung S, Kwak J, Cha S, Kim J, Jeon S, Bae D. Random biopsy after colposcopy-directed biopsy improves the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14:346-51.
- [12] Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, Qiao YL. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:430-4.
- [13] Cantor SB, Cardenas-Turanzas M, Cox DD, Atkinson EN, Nogueras-Gonzalez GM, Beck JR, Follen M, Benedet JL. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol* 2008;111:7-14.
- [14] Costa S, Nuzzo MD, Rubino A, Rambelli V, Marinelli M, Santini D, Cristiani P, Bucchi L. Independent determinants of inaccuracy of colposcopically directed punch biopsy of the cervix. *Gynecol Oncol* 2003;90:57-63.
- [15] Buxton EJ, Luesley DM, Shafi MI, Rollason M. Colposcopically directed punch biopsy: a potentially misleading investigation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:1273-6.
- [16] Cai B, Ronnett BM, Stoler M, Ferenczy A, Kurman RJ, Sadow D, Alvarez F, Pearson J, Sings HL, Barr E, Liaw KL. Longitudinal evaluation of interobserver and intraobserver agreement of cervical intraepithelial neoplasia diagnosis among an experienced panel of gynecologic pathologists. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1854-60.
- [17] Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-31.
- [18] Pretorius RG, Bao YP, Belinson JL, Burchette RJ, Smith JS, Qiao YL. Inappropriate gold standard bias in cervical cancer screening studies. *Int J Cancer* 2007;121:2218-24.
- [19] Denny LA, Soeters R, Dehaeck K, Bloch B. Does colposcopically directed punch biopsy reduce the incidence of negative LLETZ? *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:545-8.
- [20] Howells RE, O'Mahony F, Tucker H, Millinship J, Jones PW, Redman CW. How can the incidence of negative specimens resulting from large loop excision of the cervical transformation zone (LLETZ) be reduced? An analysis of negative LLETZ specimens and development of a predictive model. *BJOG* 2000; 107:1075-82.
- [21] Spitzer M, Chernys AE, Shifrin A, Ryskin M. Indications for cone biopsy: pathologic correlation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:74-9.
- [22] Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, De Bellis-Ayres S, Todd R, Redman CW, Moss EL. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012;119:1293-301.
- [23] Baum ME, Rader JS, Gibb RK, McAlister RP, Powell MA, Mutch DG, Gao F, Wright JD. Colposcopic accuracy of obstetrics and gynecology residents. *Gynecol Oncol* 2006;103:966-70.
- [24] Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, Ferris DG, Perez G, Paavonen J, Joura EA, Djursing H, Sigurdsson K, Jefferson L, Alvarez F, Sings HL, Lu S, James MK, Saah A, Haupt RM. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer* 2011;128:1354-62.
- [25] Chappatte OA, Byrne DL, Raju KS, Nayagam M, Kenney A. Histological differences between colposcopic-directed biopsy and loop excision of the transformation zone (LETZ): a cause for concern. *Gynecol Oncol* 1991;43:46-50.
- [26] Ramirez EJ, Hernandez E, Miyazawa K. Cervical conization findings in women with dysplastic cervical cytology and normal colposcopy. *J Reprod Med* 1990;35:359-61.
- [27] Chase DM, Kalouyan M, DiSaia PJ. Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:472-80.
- [28] Anderson MB, Jones BA. False positive cervicovaginal cytology. A follow-up study. *Acta Cytol* 1997;41:1697-700.

[29] Milne DS, Wadehra V, Mennim D, Wagstaff TI. A prospective follow-up study of women with colposcopically unconfirmed positive cervical smears. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:38-41.

[30] Pretorius RG, Peterson P, Azizi F, Burchette RJ. Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 or cancer after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1260-5.

[31] Baldauf JJ, Ritter J. Comparison of the risks of cytologic surveillance of women with atypical cells or low-grade abnormalities on cervical smear: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;76:193-9.

[32] Baldauf JJ, Cuenin C, Ritter J. Long term progress of low-grade intraepithelial lesions after a smear and colposcopy, directed biopsies and/or normal endocervical curettage. *Contracept Fertil Sex* 1999;27:774-9.

[33] Yang B, Pretorius RG, Belinson JL, Zhang X, Burchette R, Qiao YL. False negative colposcopy is associated with thinner cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3. *Gynecol Oncol* 2008;110:32-6.

[34] Louwers J, Zaal A, Kocken M, Ter Harmsel W, Graziosi G, Spruijt J, Berkhof J, Balas C, Papagiannakis E, Snijders P, Meijer C, van Kemenade F, Verheijen R. Dynamic spectral imaging colposcopy: higher sensitivity for detection of premalignant cervical lesions. *BJOG* 2011;118:309-18.

[35] Soutter WP, Diakomanolis E, Lyons D, Ghaem-Maghani S, Ajala T, Haidopoulos D, Doumplis D, Kalpaktoglou C, Sakellaropoulos G, Soliman S, Perryman K, Hird V, Buckley CH, Pavlakis K, Markaki S, Dina R, Healy V, Balas C. Dynamic spectral imaging: improving colposcopy. *Clin Cancer Res* 2009;15:1814-20.

[36] Chen RJ, Chang DY, Yen ML, Lee EF, Chow SN, Huang SC, Hsieh CY. Independent clinical factors which correlate with failures in diagnosing early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1995;58:356-61.

[37] Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:468-73.

[38] Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S, Castle PE. Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13,115

colposcopically guided biopsy examinations. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:481 e1-9.

[39] Ferenczy A. Endocervical curettage has no place in the routine management of women with cervical intraepithelial neoplasia: debate. *Clin Obstet Gynecol* 1995;38:644-8.

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

[41] Solomon D, Stoler M, Jeronimo J, Khan M, Castle P, Schiffman M. Diagnostic utility of endocervical curettage in women undergoing colposcopy for equivocal or low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007;110:288-95.

[42] Martirosian TE, Smith SC, Baras AS, Darracott MM. Depot medroxyprogesterone acetate: a risk factor for cervical stenosis after loop electrosurgical excisional procedure management of cervical intraepithelial neoplasia? *J Low Genit Tract Dis* 2009;14:37-42.

[43] Monteiro AC, Russomano FB, Camargo MJ, Silva KS, Veiga FR, Oliveira RG. Cervical stenosis following electrosurgical conization. *Sao Paulo Med J* 2008;126:209-14.

[44] Penna C, Fambrini M, Fallani MG, Pieralli A, Scarselli G, Marchionni M. Laser CO₂ conization in postmenopausal age: risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow-up. *Gynecol Oncol* 2005;96:771-5.

[45] Moniak CW, Kutzner S, Adam E, Harden J, Kaufman RH. Endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology. *J Reprod Med* 2000;45:285-92.

[46] Driggers RW, Zahn CM. To ECC or not to ECC: the question remains. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35:583-97; viii.

[47] ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol* 2008;112:1419-44.

[48] Wright TC, Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346-55.

[49] Krebs HB, Wheelock JB, Hurt WG. Positive endocervical curettage in patients with satisfactory and unsatisfactory colposcopy: clinical implications. *Obstet Gynecol* 1987;69:601-5.

[50] Drescher CW, Peters WA, 3rd, Roberts JA. Contribution of endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1983;62:343-7.

[51] Fine BA, Feinstein GI, Sabella V. The pre- and postoperative value of endocervical curettage in the detection of cervical intra-epithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998;71:46-9.

[52] Hatch KD, Shingleton HM, Orr JW, Jr., Gore H, Soong SJ. Role of endocervical curettage in colposcopy. *Obstet Gynecol* 1985; 65:403-8.

[53] Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, Hu S, Zhang X, Qiao YL. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15:180-8.

[54] TOMBOLA. Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low grade cervical abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339: b2546.

[55] Ferris DG, Litaker MS. Colposcopy quality control by remote review of digitized colposcopic images. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1934-41.

[56] Gondry J. Col utérin, pratiques et tendances. La colposcopie est-elle difficile ? Journées annuelles du Collège de Gynécologie de Bordeaux et du Sud-Ouest, Bordeaux, février 2012.

[57] Ferris DG, Spitzer M, Werner C, Dickman ED, Shiver RL. Colposcopy quality control for clinical trials: the positive effects from brief, intensive educational intervention. *J Low Genit Tract Dis* 2002;6:11-6.

[58] Shojaei H, Yarandi F, Ghozati L, Yarandi N, Izadi-Mood N, Eftekhar Z. Acceptable predictive accuracy of histopathology results by colposcopy done by Gynecology residents using Reid index. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287: 345-9.

[59] Baldauf JJ. Controverses en colposcopie. L'accréditation en colposcopie. Quelles normes ? *Reproduction Humaine et Hormones* 2002; 15(3):137-41.