

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Faut-il toujours faire des biopsies et comment ?

P. RAULIC *
(Lyon)

Résumé

Parler de biopsie, c'est forcément soulever le problème de la sensibilité et de la spécificité de la colposcopie, et de la biopsie dirigée. Les résultats dépendent de nombreux facteurs qui sont développés : de la référence qui peut être l'anapathologie de la biopsie ou de la résection, du test de dépistage utilisé : frottis ou test HPV, du niveau d'anomalies cytologiques qui déclenchent la colposcopie, de la concordance exacte ou à un degré près du diagnostic anatomopathologique, enfin pour certains auteurs, du nombre de biopsies et de l'expérience du colposcopiste.

La biopsie dirigée permet de diagnostiquer les CIN2-3 respectivement dans 10 % chez les patientes porteuses d'un frottis ASCUS, 15 à 20 % pour un frottis LSIL, 30 % pour un frottis ASC H, et 75 % pour un frottis HSIL. Pour les frottis AGC, si la biopsie confirme un adénocarcinome in situ, la prise en charge est modifiée. En cas de cancer

* Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard - Service de chirurgie gynécologique et mammaire - 28 rue Laënnec - 69008 Lyon

Correspondance : RAULIC@lyon.fnclcc.fr

infiltrant sur la biopsie, la conisation diagnostique est évitée. Pour les cancers micro-invasifs, la biopsie fait plus difficilement le diagnostic, et la stadification de la micro-invasion ne peut être faite que sur la pièce de conisation.

Des études récentes montrent que la pratique de biopsies systématiques sur des zones sans anomalies colposcopiques augmente le taux de détection des CIN3, en particulier chez des patientes avec un test HPV positif et un frottis normal. Les CIN3 ainsi découvertes sont très majoritairement de petite taille. Elles auraient soit régressé, soit auraient très probablement été diagnostiquées au dépistage suivant ; d'où l'importance de la mise en place d'un dépistage organisé. Il est donc très peu probable que ces biopsies réduisent l'incidence des cancers de l'intervalle, mais par contre elles entraînent un biais d'avance au diagnostic, un inconfort pour la patiente et un coût supplémentaire. En outre, dans ces études les 2/3 des CIN3 ont néanmoins été diagnostiquées par la biopsie dirigée, ce qui va contre la pratique obsolète des biopsies systématiques quadrangulaires.

Peut-être de nouveaux biomarqueurs plus sensibles et surtout plus spécifiques (P16 et Ki 67) sélectionneront mieux les indications de la colposcopie, la rendant ainsi plus performante, de même que la biopsie.

L'aide informatique au diagnostic des colposcopies numériques, et l'impédance électrique des muqueuses anormales permettront peut-être également de mieux diriger les biopsies.

En attendant ces éventuels progrès, la biopsie dirigée reste un outil précieux, mais sa performance est liée à une bonne connaissance de la colposcopie, ainsi qu'à une formation continue, comme le recommande la charte de qualité en colposcopie.

Mots clés : biopsie, colposcopie, curetage endocervical

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Patrick Raulic, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Classiquement, la cytologie dépiste, la colposcopie localise la lésion, et c'est à la biopsie qu'appartient le diagnostic. En dehors du cas des cancers infiltrants « macroscopiques », parler de biopsie c'est forcément soulever le problème de la sensibilité et de la spécificité de la colposcopie, et de la biopsie dirigée. Les résultats dépendent de nombreux facteurs : de la référence qui peut être l'anapathologie de la biopsie ou de la résection, du test de dépistage utilisé : frottis ou test HPV, du niveau d'anomalies cytologiques qui déclenchent la colposcopie, de la concordance exacte ou à un degré près du diagnostic anatomopathologique, enfin pour certains auteurs, du nombre de biopsies et de l'expérience du colposcopiste.

ÉTUDES CLINIQUES

A. Lorsque la performance des biopsies est calculée en fonction du résultat anatomopathologique des biopsies, les données de la littérature sont divergentes.

Ainsi, dans la méta-analyse de Mitchell [1] où le dépistage était cytologique, et la référence, le résultat de la biopsie, pour la distinction entre col normal et col anormal (atypies, LSIL, HSIL, cancer), la colposcopie a une excellente sensibilité de 96 % et une faible spécificité de 48 %. Dans cette méta-analyse, si on s'intéresse à la capacité de la colposcopie de distinguer d'une part le col normal ou porteur d'anomalies mineures (LSIL), et d'autre part les cas de HSIL ou de cancers, la sensibilité est de 85 %, mais la spécificité est meilleure : 69 %.

De même, dans la méta-analyse d'Oloniyan [2], la parfaite concordance entre l'impression colposcopique et le résultat de la biopsie est de 61 %, et la concordance à un degré près (par exemple impression colposcopique CIN2 et biopsie CIN3) est très bonne : 89 %.

Par contre, Pretorius [3, 4] montre qu'en faisant des biopsies systématiques dans les zones normales en colposcopie, on augmente le taux de détection de CIN3. Ainsi dans le programme de dépistage chinois de la province de Shanxi, le frottis, le test viral fait par le

médecin ou par autoprélèvement, et la VIA (Acetic acid-aided visual inspection) ont été réalisés chez 8 497 patientes. Au total, 3 139 patientes ont eu une colposcopie, dont 30 % pour un test HPV+ avec cytologie normale. Le col était divisé en quatre quadrants, une biopsie « dirigée » était réalisée en cas d'anomalies coloscopiques ainsi que des biopsies « systématiques » à 2, 4, 8, 10 heures, au niveau de la jonction, si le ou les quadrants respectifs ne montraient pas d'anomalie, puis pour finir un curetage endocervical était fait. Les biopsies étaient réalisées avec une pince à biopsie d'endoscopie bronchique dont les mors ne faisaient que 2 mm. La colposcopie était considérée comme satisfaisante si la totalité de la jonction squamo-cylindrique était vue.

Sur les 364 CIN2+, 57 % seulement ont été diagnostiquées par la biopsie dirigée, 37 % par les biopsies systématiques, et 5,5 % par le seul curetage endocervical.

Deux cent deux patientes sur 8 497 se sont avérées porteuses d'une CIN3. 57 % seulement des CIN3+ ont été diagnostiquées par la biopsie dirigée, 31 % par les biopsies systématiques, et 12 % par le seul curetage endocervical.

Il a été remarqué que la biopsie « dirigée » avait plus de chance de faire le diagnostic de CIN3+ si 3 ou 4 quadrants étaient concernés par les anomalies (85 %) que si 0 à 2 quadrants seulement l'étaient (53 %, $p = 0,0014$).

La découverte d'une CIN3 endocervicale qui aurait échappé à la colposcopie par un curetage endocervical n'explique pas seule cette performance moyenne de la biopsie, puisque seulement 24 patientes porteuses d'une CIN3+ sur 202 (12 %) avaient uniquement un curetage positif.

Les auteurs recommandent pour les patientes présentant un frottis de haut grade la pratique de biopsies systématiques qui permettent de diagnostiquer 18 % de CIN2+ supplémentaires, alors que le bénéfice de ces biopsies pour les frottis de bas grade est faible (1,7 à 3,6 %). Ils conseillent également le curetage endocervical, quel que soit le degré des anomalies cytologiques puisque 5,5 % des CIN2+ n'ont été diagnostiquées que par cet examen.

De même Gage [5], dans le cadre de l'ALTS, a fait une étude sur le nombre de biopsies et la sensibilité de la colposcopie. L'auteur conclut que 2/3 des CIN3+ sont diagnostiquées par la ou les biopsies dirigées, et que la sensibilité ne diffère pas significativement en fonction du type de préleveur, mais qu'elle est meilleure si 2 biopsies ou plus sont réalisées. Les résultats sont d'interprétation délicate. D'abord comme le signale l'auteur, cela n'était pas un objectif principal de

l'étude. Ensuite, il y a une grande hétérogénéité des préleveurs : 35 % d'infirmières, 14 % de gynécologues, 24 % d'internes en oncologie gynécologique, et seulement 27 % de gynécologues oncologues.

Ensuite, ce sont principalement les infirmières qui ont fait plus d'une biopsie (dans 40 % des cas). Les gynécologues oncologues n'ont fait eux qu'une seule biopsie dans 70 % des cas. Les données ne sont pas publiées, mais l'auteur signale que les internes et les gynécologues oncologues ont eu une meilleure performance sur leur première biopsie lorsqu'ils en ont fait plusieurs, la sensibilité globale à diagnostiquer une CIN2 par les autres préleveurs étant identique, mais avec plusieurs biopsies. La meilleure performance de plusieurs biopsies n'est pas significative pour les CIN3+. Mais surtout, la sensibilité globale de l'ensemble des préleveurs n'est significativement meilleure que lorsque l'on compare 2 biopsies ou plus à 0 ou une biopsie. Si on retire les cas où aucune biopsie n'a été faite, la sensibilité globale n'est pas meilleure.

Enfin, Wentzensen [6] a rapporté au congrès international sur l'HPV en juillet 2010 les résultats préliminaires d'une étude sur l'intérêt de faire plusieurs biopsies. Si moins de 4 biopsies dirigées étaient faites, une biopsie systématique était alors réalisée.

248 cas ont été analysés. Il y avait 10 % de CIN3, 30 % de CIN2, 30 % de CIN1, et le reste correspondait à des biopsies négatives. 59 % ont eu 4 biopsies, 83 % ont eu au moins 3 biopsies.

Seulement 67 % des CIN3 ont été diagnostiquées sur la première biopsie, 26 % sur la deuxième, et 7 % sur la 3^e ou 4^e biopsie.

Il est difficile d'analyser cette étude dont nous ne disposons pas de tous les détails.

Le fait d'avoir réalisé avant la colposcopie un frottis en milieu liquide, un prélèvement pour le génotypage, et un autre pour les biomarqueurs a certainement gêné l'interprétation de la colposcopie et le choix des sites de biopsies. Enfin, l'utilisation du lugol n'est pas systématique aux USA.

B. Lorsque la référence est la pièce de conisation, il y a aussi de grandes variations dans les publications.

Pour Baldauf [7], l'étude de 567 colposcopies donne une très bonne concordance de 81 % entre la biopsie et le diagnostic histologique final, respectivement 84 % pour CIN1 ; 96 % pour CIN2-3 ; 31 % pour les cancers micro-invasifs, et 79 % pour les cancers invasifs. À noter que le nombre moyen de biopsies par patiente est de 2,1 (1 à 6), avec 27 % de

patientes qui n'ont eu qu'une seule biopsie. Il faut néanmoins souligner que 69 % des micro-invasifs et 19 % des cancers infiltrants ont été sous-évalués par les biopsies.

Deux remarques : les colposcopies considérées comme normales ou évoquant un bas grade n'ont pas été conisées, ce qui peut avoir entraîné des erreurs de sous-estimation, et d'autre part toutes les colposcopies ont été faites par un seul expert en colposcopie, ce qui contribue aux excellents résultats, mais n'est pas généralisable.

À l'opposé, Stoler [8] rapporte l'étude sur la concordance entre les biopsies et les pièces opératoires dans le bras placebo des études cliniques sur Gardasil®, avec donc un grand nombre de colposcopistes de différents pays ; le critère d'inclusion étant seulement de faire plus de 50 colposcopies par an depuis plus de deux ans.

737 patientes de 16 à 45 ans ont été opérées, en moyenne 2 mois après la biopsie. La concordance exacte n'a été que de 42 %. Ceci est faible, mais peut s'expliquer par le jeune âge des patientes (92 % avaient moins de 25 ans), avec les lésions probablement petites. Par ailleurs, l'indication de colposcopie pour des frottis peu perturbés intervient, car on sait que la colposcopie est plus performante pour les frottis de haut grade.

Enfin, si l'on admet un degré d'écart entre l'anatomopathologie de la biopsie et de la résection (par exemple la biopsie est en faveur d'une CIN2 et la résection d'une CIN3), la concordance est de 83 % pour les CIN3/AIS.

Or en pratique la conduite à tenir est sensiblement la même pour les CIN2 et 3, donc ce degré d'écart paraît acceptable. Lorsque les CIN2, CIN3, et AIS sont regroupés en lésions de haut grade, la sous-estimation de(s) biopsie(s) est de 26 %. Là encore, le taux de détection des CIN3 est augmenté par le nombre de biopsies (47 % pour une biopsie, 65 % pour 2, et 77 % pour 3).

De même, Wentzensen [9] a sélectionné 58 patientes qui avaient eu un diagnostic de CIN3 sur une biopsie antérieure, et confirmé par la résection. Le jour de la résection, le colposcopiste devait marquer à l'encre la zone qui lui paraissait la plus suspecte, ainsi qu'une zone saine. Après la résection, une biopsie était réalisée sur les deux zones encrées de la pièce opératoire.

La biopsie de la zone suspecte a montré une CIN2 dans 21 %, une CIN3 dans 47 %, une CIN1 dans 17 %, et aucune lésion dans 16 %. Donc dans 33 % la biopsie n'a pas confirmé la lésion de haut grade.

Les résultats de la biopsie en zone saine sont surprenants : 17 % de CIN3, 22 % de CIN2, 17 % de CIN1, et 16 % sans anomalie. Dans cette étude, il y avait également 5 cancers, et toutes les biopsies en zone saine ont montré une CIN3 ou un cancer, ce qui est étonnant quand on connaît la performance de la colposcopie pour les lésions de haut grade. L'auteur reconnaît qu'il a pu y avoir des erreurs lors de l'orientation de la pièce opératoire, et surtout que la rétraction de la pièce opératoire a pu entraîner une gêne pour la précision du site des biopsies.

C. La reproductibilité d'un score colposcopique intra ou inter-observateur est aussi très diversement appréciée.

Hopman [10] a montré 11 colposcopies à 23 colposcopistes, à deux reprises à 3 mois d'intervalle.

La concordance intra-observateur a été de 66,7 %, ($\kappa = 0,54$), et la concordance inter-observateur de 52 % ($\kappa = 0,41$). Rappelons que plus le test kappa se rapproche de 0, plus la concordance est limitée. Il est négligeable en dessous de 0,20, faible de 0,21 à 0,4, moyen entre 0,41 et 0,60, bon entre 0,61 et 0,8, et excellent entre 0,81 et 1.

Il faut noter que la concordance inter-observateur a été meilleure pour les CIN3 : 77 %.

Pour ce qui concerne le site de la biopsie, les résultats sont meilleurs : 85 % de concordance intra-observateur, et 77 % de concordance inter-observateur, ce qui veut dire que trois colposcopistes sur quatre sont d'accord sur le site de la biopsie.

Mais Massad [11], lui, a fait une étude inter-observateur de différents critères du grade colposcopique, dans le cadre de l'étude ALTS qui donne des résultats décevants. Le kappa est de 0,22 pour l'acidophilie, 0,24 pour les limites ; 0,22 pour les mosaïques ; 0,17 pour les ponctuations ; 0,11 pour les vaisseaux atypiques, et enfin 0,26 pour le score de Reid modifié. Donc globalement de mauvais résultats, qui peuvent être partiellement expliqués par le fait que l'évaluation colposcopique a été faite sur des images et non pas lors d'une colposcopie dynamique, par le jeune âge des patientes (âge médian de 23 ans) et le fait qu'il s'agit de colposcopies faites uniquement pour des frottis peu perturbés : ASC US ou LSIL, donc avec très peu de lésions de haut grade en colposcopie.

On ne peut pas seulement expliquer ces différences de performance de la colposcopie par le seul fait qu'il s'agissait dans certaines études de photographies, et non pas d'une colposcopie dynamique. En effet, comme nous l'avons vu, même dans des études où des colposcopies dynamiques étaient étudiées, la sensibilité à détecter les CIN3 varie de 54 % [12] à 85 % [1].

RÉSULTATS

La biopsie dirigée permet de diagnostiquer les CIN2-3 respectivement dans 10 % chez les patientes porteuses d'un frottis ASCUS [12], 15 à 20 % pour un frottis LSIL [13], 30 % pour un frottis ASC H [14], et 75 % pour un frottis HSIL [15]. Pour les frottis AGC, si la biopsie confirme un adénocarcinome *in situ*, la prise en charge est modifiée, avec une résection cylindroïde plutôt que conoïde. En cas de cancer infiltrant sur la biopsie, la conisation diagnostique est évitée. Pour les cancers micro-invasifs, la biopsie fait plus difficilement le diagnostic [7], et la stadification de la micro-invasion ne peut être faite que sur la pièce de conisation.

DISCUSSION

En réalité, de nombreux facteurs interviennent dans la performance de la biopsie.

Si la référence est l'anatomopathologie de la biopsie,

la taille de cette dernière est importante, et par exemple, on peut se demander si les petites biopsies faites dans l'étude chinoise [3] avec une pince dont les mors ne font que 2 mm n'ont pas pu gêner les anatomopathologistes. Puisqu'il est précisé que lorsque les 2 pathologistes n'étaient pas d'accord, un 3^e pathologiste intervenait, et que le diagnostic était celui obtenu à la majorité.

Si la référence est la pièce de résection, on risque de ne pas retrouver de pathologie résiduelle, soit parce que la biopsie a retiré une petite lésion, soit parce que les phénomènes cicatriciels ont fait régresser le reste de la lésion.

La concordance exacte ou à un degré près

La concordance passe ainsi de 61 % à 89 % pour Oloniyan [2], de 42 % à 92 % pour Stoler [8]. Ainsi, regrouper les CIN2 et CIN3 en lésions de haut grade améliore la performance de la biopsie, et correspond d'ailleurs aux recommandations de la HAS [15]. Cela ne nuit pas, puisque la conduite à tenir dans les deux situations est presque identique (exception faite des très jeunes femmes où les CIN2 sont plus volontiers surveillées que traitées immédiatement).

Le nombre de biopsies pratiquées

Certains auteurs [3, 4, 9] recommandent de pratiquer systématiquement 3 à 4 biopsies, 1 ou 2 dirigées et les autres au hasard. Ainsi pour Wentzensen [9], seulement 66,7 % des CIN3 ont été diagnostiquées sur la première biopsie, 25,9 % sur la deuxième, et 7,4 % sur la 3^e ou 4^e biopsie.

Outre l'inconfort pour les patientes, on peut se demander si le fait de savoir que l'on va de toute façon faire 4 biopsies ne peut pas rendre moins rigoureux dans le choix de la première biopsie, et aussi pousser à faire des biopsies plus petites pour limiter le risque de saignement.

L'expérience du colposcopiste

Sideri [16] a étudié les résultats de 5 colposcopistes pour la détection de CIN3 chez des patientes présentant des frottis de bas grade. Il considère que les résultats sont très subjectifs.

Néanmoins, il constate que la reconnaissance de signes évoquant un haut grade colposcopique et le pourcentage de biopsies confirmant les CIN2-3 sont corrélés à l'expérience, et en particulier au nombre de colposcopies réalisées.

Bekkers [17] a comparé la sensibilité et la VPP du diagnostic de CIN2-3 par biopsie de 5 colposcopistes seniors (> 5 ans d'expérience, > 100 colposcopies par an) à 11 colposcopistes débutants (< 2 ans d'expérience).

La sensibilité et la VPP étaient chacune seulement de 60 %, ce qui peut s'expliquer en partie par la faible prévalence des frottis HSIL dans cette étude. Il n'y avait globalement pas de différences entre les deux groupes, hormis que la sensibilité était meilleure pour les débutants, et la VPP plus élevée pour les seniors.

L'auteur précise que la formation en colposcopie fait partie de la formation initiale en gynécologie-obstétrique, dont on n'en connaît pas le niveau, qui est peut-être très bon.

Rappelons également que Cage [5] signale que les colposcopistes les plus spécialisés avaient une meilleure performance sur la 1^{re} biopsie lorsqu'ils en faisaient plusieurs.

Comment la biopsie a-t-elle été faite ?

La biopsie doit porter sur la zone la plus pathologique et la plus près possible de la zone de jonction, une autre biopsie pouvant être faite à distance de la jonction, en cas de signes de gravité.

Pour biopsier au niveau de l'orifice externe, une pince à biopsie classique est suffisante. On peut s'aider, dans les cas difficiles, en tenant le col par une pince de Pozzi. Un élément déterminant : les mors de la pince doivent être tranchants, pour que le prélèvement ne soit pas déchiqueté et impropre à l'analyse microscopique. La biopsie ne doit pas être trop petite pour ne pas gêner l'anatomopathologiste, en particulier pour bien orienter le prélèvement. Pour faire une biopsie sur la convexité du col, il est plus facile d'utiliser une petite anse diathermique, car les pinces classiques ont tendance à « déraper » ; de même lorsque l'on veut affirmer le caractère infiltrant d'un cancer, car il est alors important de faire une biopsie profonde. Pour le curetage endocervical, on peut utiliser une curette classique ou plutôt une curette de Kevorkian, avec son panier où se déposent les fragments.

La taille des CIN3

Il a été montré que les biopsies avaient d'autant plus de chance de faire le diagnostic que la lésion était plus étendue [3]. Si le test de dépistage est le test HPV avec une cytologie normale, comme dans 30 % de la série de Pretorius [3], ou un frottis ASC US ou LSIL, comme dans l'ALTS [12], les CIN3 seront petites, voire indétectables en colposcopie. Ainsi, pour Sherman [18] dans l'étude de l'ALTS, la taille moyenne des CIN3 était de 6,5 mm. Si la biopsie arrive à en faire le diagnostic, cela aura-t-il un impact sur les cancers de l'intervalle ? Cela n'est pas certain. D'abord, une petite lésion de CIN3 peut régresser dans 33 % pour Ostor [19] et dans 47 % en 6 mois pour Chang [20]. Ensuite, le risque que ces CIN3 soient associées à une micro-invasion est extrêmement faible pour Sherman [19]. Le pic de détection des CIN3 est à 29 ans, contre 42 ans pour le cancer micro-invasif, ce qui confirme la progression lente pour Kitchener [21]. Tilbury [22] a montré que la taille des CIN3 associées à une micro-invasion était en moyenne de 63 mm, soit 9 fois plus que celles dépistées dans l'ALTS. Le risque de micro-invasion sur une lésion de moins de 8 mm² est évalué à 2 % pour Wetrich [23].

CONCLUSION

La biopsie dirigée permet de diagnostiquer les CIN2-3 respectivement dans 10 % chez les patientes porteuses d'un frottis ASCUS [12], 15 à 20 % pour un frottis LSIL [13], 30 % pour un frottis ASC H [14], et 75 % pour un frottis HSIL [15].

Des études récentes [3, 6] montrent que la pratique de biopsies systématiques sur des zones sans anomalies colposcopiques augmente le taux de détection des CIN3. Les CIN3 ainsi découvertes sont très majoritairement de petite taille. Elles auraient probablement soit régressé [20, 21], soit auraient été diagnostiquées au dépistage suivant, d'où l'importance de la mise en place d'un dépistage organisé.

La pratique de plusieurs biopsies systématiques va donc essentiellement entraîner un biais d'avance au diagnostic de petites CIN3, un inconfort pour la patiente et un coût supplémentaire, mais probablement pas ou très peu, une réduction des cancers de l'intervalle [24].

En outre, dans ces études, les 2/3 des CIN3 ont néanmoins été diagnostiquées par la biopsie dirigée, ce qui va contre la pratique obsolète des biopsies systématiques quadrangulaires.

Peut-être de nouveaux biomarqueurs plus sensibles, et surtout plus spécifiques (P 16 et Ki 67), sélectionneront mieux les indications de la colposcopie, la rendant ainsi plus performante, de même que la biopsie.

L'aide informatique au diagnostic des colposcopies numériques, et l'impédance électrique des muqueuses anormales permettront peut-être également de mieux diriger les biopsies [25].

En attendant ces éventuels progrès, la biopsie dirigée reste la référence, mais sa pratique suppose une bonne connaissance de la colposcopie, ainsi qu'une formation continue, comme le recommande la charte de qualité en colposcopie.

Bibliographie

- [1] Mitchell MF. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998 April;91(4):626-31.
- [2] Olaniyan OB. Validity of colposcopy in the diagnostic of early cervical neoplasia. A review. *Afr J Reprod Health* 2002 Dec;6(3):59-69.
- [3] Pretorius G. Inappropriate gold standard bias in cervical cancer screening studies. *Int J Cancer* 2007;121:2218-2224.
- [4] Pretorius G. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy and endocervical curettage in the diagnostic of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:430-4.
- [5] Gage JC. ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) Group. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006; 108:264-72.
- [6] Wentzensen N. Présentation au congrès de l'IPC en Juillet 2010 à Montréal.
- [7] Baldauf JJ. An analysis of factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:468-473.
- [8] Stoler M. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of Gardasil® clinical trials. *Int J Cancer* 2010 May 20.
- [9] Wentzensen N. Accuracy of cervical specimens obtained for biomarker studies in women with CIN3. *Gynecol Oncol* 2009;(115): 493-496.
- [10] Hopman EH. Observer agreement on interpreting colposcopic images on CIN. *Gynecol Oncol* 1995;58:206-209.
- [11] Massad LS. Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. *Obstet Gynecol* 2008 Jun;111(6):1279-84.
- [12] ALTS. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003 June;188(6): 1383-1392.
- [13] Ang MS. Colposcopically directed biopsy and loop excision of the transformation zone. Comparison of histologic findings. *J Reprod Med* 1995;40:167-170.
- [14] Sherman ME. Cervical cytology of atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H). *Cancer* 2006;108:298-305.
- [15] ANAES 2002. Conduite à tenir devant un frottis anormal. Actualisation 2002.
- [16] Sideri M. Operator variability in disease detection and grading by colposcopy in patients with mild dysplastic smears. *Cancer* 1995;76:1601-5.
- [17] Bekkers RL. Does experience in colposcopy improve identification of high grade abnormalities? *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 2008;141:75-78.
- [18] Sherman ME. Histopathologic extent of CIN3 lesions in ASCUS LSIL triage study: implications for subject safety and lead time bias. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:372-9.
- [19] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
- [20] Chan JK. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for "natural" regression of CIN2 and 3. *BJC* 2003; 89:1062-1066.
- [21] Kitchener HC. Achievements and limitations of cervical screening. *Vaccine* 2006; 24(3):S63-70.
- [22] Tidbury P. CIN3: the role of lesion size in invasion. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:583-6.
- [23] Wetrich DW. An analysis of the factors involved in the colposcopic evaluation of 2 194 patients with abnormal papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1986 June;154(6):1339-48.
- [24] Cox T. More questions about the accuracy of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2008 Jun;111(6):1266-67.
- [25] Balasubramani L, Brown BH, Healey J, Tidy JA. The detection of cervical intraepithelial neoplasia by electrical impedance spectroscopy: the effects of acetic acid and tissue homogeneity. *Gynecol Oncol* 2009 Nov;115(2): 267-71. Epub 2009 Sep 9.