

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

**REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI**

Université des Sciences Techniques et des Technologies de Bamako



**Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie
(FMOS)**



Année universitaire : 2022- 2023

Memoire N °

Memoire

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

**Présentée et soutenue publiquement le/..../2024 devant la Faculté de
Médecine et d'Odontostomatologie**

Par :

Dr. CAMARA Moussa S

Pour obtenir le Diplôme Étude spécialisée en Gynécologie-Obstétrique

Jury

Président : M. Tioukani Augustin THERA, Professeur

Membres : M. Alassane TRAORE, Maitre de Conférences

: M. Abdoulaye SISSOKO, Maitre de Conférences

La liste d'abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AP : Annuel-Person

ARV : Anti Rétroviraux

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ASC-US : Atypical Squamous Cell of Unknown Significance

cART : combined Anti-retroviral Therapy

EBRT : External Beam Radiation Therapy

EDS SIS : Enquête Démographique et de Santé Système Informatique et de Statistique

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique

GIT: Gastro-Intestinal

Gy : Gray

HBS: Hepatitis B Serology

HSIL: High-grade Squamous Intraepithelial Lesion

IC : Intervalle de Confiance ;

IFN : Interferons

IVA : Inspection visuelle à l'acide acétique

IVL : Inspection visuelle au Lugol

NIH : National institute Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies ;

PVVIH : Personne Vivante avec le Virus Immunodéficience Humain ;

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RR : Risque Relatif

RT: Radiotherapy

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SIDA : Syndrome immunodéficience acquis;

TAR : Traitement Anti Rétroviral ;

TNF: Tumor Necrosis Factor

VIH: Virus immunodéficience Humain;

VPH : Virus du Papillome Humain ;

La table des matières

1. Introduction.....	9
2. Objectifs	11
2.1 Objectifs général :.....	11
2.2 Objectifs spécifique :	11
3. Généralités :.....	12
3.1 Définition :.....	12
3.2 Rappels [5].....	12
3.3 Histoire naturelle du cancer :	15
3.4 Epidémiologie du cancer du col :	17
3.4.1 Fréquence :	17
3.4.2 Incidence :	19
3.4.3 Facteurs de risque :	21
3.4.3.1 Papillomavirus humain :	21
3.4.3.2 Contact sexuel :	22
3.4.3.3 Nombre de partenaires sexuels au cours de la vie et précocité de rapport sexuel :	23
3.4.3.4 Le virus d'immunodéficience humain :.....	24
3.4.3.5 L'alimentation :	25
3.5 Lésions malpighiennes du col de l'utérus :.....	25
3.5.1 Lésions intraépithéliales malpighiennes :.....	25
3.5.2 Carcinome épidermoïde invasif	29
3.5.3 Lésions glandulaires du col :.....	31

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

3.5.3.1 Adénocarcinome endocervical in situ :	31
3.5.3.2 Adénocarcinome endocervical invasif:	33
3.6 Clinique	35
3.6.1 EXAMEN CLINIQUE.....	36
3.6.1.1 Examen au spéculum :	36
3.6.1.2 Toucher vaginal :	36
3.7 DEPISTAGE	37
3.7.1 Observation du col à l'œil nu :	37
3.7.2 Les zones rouges : : Hypervascularisation du stroma (inflammation ou dystrophies), soit une atrophie de l'épithélium malpighien, soit un ectropion.	37
3.7.3 Méthode d'inspection visuelle :	37
3.7.3.1 Après application d'acide acétique (IVA) :	37
3.7.3.1.1 Principe :	37
3.7.3.1.2 Technique :	37
3.7.3.2 Après application de lugol :	38
3.7.3.2.1 Principe :	38
3.7.3.2.2 Technique :	38
3.7.3.3 Cervicographie :	39
3.7.3.3.1 Principe :	39
3.7.3.3.2 Résultats : Il existe quatre types de résultats possibles :	39
3.7.3.3.3 Performance : Son intérêt dans le diagnostic n'a pas été prouvé.	
40	
3.7.3.4 Le frottis cervico-vaginal : FCV	40

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

3.7.3.4.1 Principe : Le frottis du col est un étalement de cellules sur une lame de verre, pour lecture différée au microscope.	40
3.7.3.4.2 Technique :	40
3.7.3.4.3 Résultat :	41
3.7.3.5 Les tests moléculaires : HPV	42
3.7.3.5.1 Principe :	42
3.7.3.5.2 Technique et procédure :	42
3.7.3.5.3 Performance : Sensibilité 96,4% ; spécificité faible 94,1%.....	42
3.7.3.6 La colposcopie :	42
3.7.3.6.1 Principe :	42
3.7.3.6.2 Technique :	43
3.7.3.6.3 Résultat :	43
3.7.3.7 Biopsie dirigée au colposcope :	44
3.7.3.7.1 Principe : C'est l'examen utilisé pour faire le diag histologique précis. Indiqué en cas de frottis positif.	44
3.7.3.7.2 Technique :	44
3.7.4 AUTRES EXAMENS PARA-CLINIQUES	44
3.8 TRAITEMENT	45
3.8.1 Le traitement est fonction du stade évolutif :	45
3.8.2 Suivi post thérapeutique.....	45
3.8.3 Evolution et Pronostic.....	46
3.8.3.1 Évolution	46
3.8.3.2 Pronostic.....	47
4. METHODOLOGIE.....	48

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

4.1	Cadre de l'étude :.....	48
4.2	Type et période d'étude :.....	48
4.3	Population de l'étude :	48
4.4	Échantillonnage :	48
4.4.1	Critères d'inclusion :.....	48
4.4.2	Critères de non inclusion :	48
4.5	Déroulement :	48
4.6	Collecte et saisie des données :	48
4.7	Analyse des résultats :.....	50
4.8	Considérations éthiques :	50
5.	Résultats	51
5.1	Description générale de l'échantillon	51
5.2	Diagnostic des lésions	52
5.2.1	Lésions globales	52
5.2.2	Types histologiques des lésions selon l'âge	54
5.2.2.1	Les lésions non cancéreuses.....	54
5.2.2.2	Les lésions cancéreuses.....	55
5.3	Dynamique d'apparition des lésions.....	56
6.	Discussion :.....	62
	Conclusion	65
7.	Recommandations :.....	66
8.	Références bibliographiques	67
	Fiche signalétique	Erreur ! Signet non défini.
	MSDS	Erreur ! Signet non défini.

La liste des figures

Figure 1 : Image montrant les différentes cellules d'un épithélium malpighien normal.....	14
Figure 2: image montrant des cellules cylindriques	15
Figure 3: Le concept de progression des précurseurs du cancer du col utérin et d'infection à papillomavirus humain[7].....	17
Figure 4: Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde[9]	18
Figure 5: Estimation du taux de mortalité du cancer du col de l'utérus dans le monde	19
Figure 6: Taux d'incidence annuels moyens standardisés selon l'âge du cancer du col utérin dans différentes populations[3].....	20
Figure 7: Taux d'incidence et de mortalité standardisés selon l'âge pour 10000 cancers du col utérin dans différentes populations[3]	21
Figure 8: Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus[14].	22
Figure 9: Résultats anormaux de la biopsie cervicale	28
Figure 10: Prévalence en fonction de l'âge des différents types de lésions précancéreuses diagnostiquées chez les dépistées contre le cancer du col utérin dans le district de Bamako entre 2016 et 2022.....	55
Figure 11: Prévalence des lésions de haut grade / cancéreuses du col utérin parmi les femmes dépistées dans le cadre du programme weekend70 à Bamako entre 2016 et 2022.....	56
Figure 12 : Répartition des femmes dépistées positives selon la gestité.....	59

La liste des tableaux

Tableau I: Classification des lésions intraépithéliales malpighiennes du col de l'utérus selon différentes terminologies.....	25
Tableau II: Définition des variables étudiées.....	49
Tableau III: Indicateurs de couvertures en dépistage et de positivité des tests IVA/IVL selon l'âge.....	52
Tableau IV: Indicateurs de couverture en dépistage et de diagnostic des lésions selon l'âge.....	53
Tableau V: Fréquences relatives des lésions selon les tranches d'âge.....	54
Tableau VI: Fréquence des lésions cancéreuses selon l'âge.....	55
Tableau VII: Dynamique d'apparition des lésions selon l'âge.....	57
Tableau VIII: Répartition des femmes ayant un test positif selon l'âge.....	58
Tableau IX: Répartition des femmes dépistées positives selon la commune de provenance.....	58
Tableau X: Répartition des femmes dépistées selon le niveau d'appartenance de la structure de dépistage dans la pyramide sanitaire.....	59
Tableau XI: description des lésions selon les tranches d'âge.....	60
Tableau XII: Prévalence des lésions selon l'âge.....	61

1. Introduction

Le cancer du col de l'utérus est une néoformation tissulaire due à une prolifération cellulaire excessive, anormale, anarchique et autonome qui se développe aux dépens du col utérin[1].

Il est actuellement bien établi que le papillomavirus humain (HPV) est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin mais non unique, d'autres facteurs sexuels et non sexuels interviennent comme des cofacteurs de la progression de l'infection à HPV vers le cancer du col utérin[2]

A l'échelle mondiale, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes, avec environ 660000 nouveaux cas en 2022, sur les quelques 350000 décès dus au cancer du col de l'utérus en 2022, environ 90 pourcent surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [3].

Le papillomavirus est fortement responsable du cancer du col de l'utérus dans plus de 99%.

Dans les pays en voie de développement le cancer du col de l'utérus est fréquent avec de mortalité très élevée.

Le cancer du col de l'utérus très fréquent en Afrique francophone ayant une incidence de 15% [4].

Pour 100000 habitants au Mali le cancer du col de l'utérus occupe la première position avec une fréquence de 25,4% et une incidence de 17% [3]

Le Mali est le treizième pays le plus touché par le cancer du col de l'utérus dans le monde avec une estimation de 1431 décès en 2022 et un taux de mortalité normalisé selon l'âge à 36,5 pour 100 000 habitants [3].

Au Mali le cancer du col est le premier cancer plus fréquent dans le registre national des cancers Le taux élevé de décès témoigne le diagnostic tardif dans les pays en voie de développement [3].

Il représente la première cause de mortalité chez les femmes d'une cinquantaine d'années et la deuxième cause après la mortalité maternelle chez la jeune et la

multipare[1]. Les stratégies de mise en œuvre et d'exécution des programmes de dépistage doivent être régionalisées, en fonction de la disponibilité des ressources, afin d'atteindre une meilleure la qualité de vie des femmes traitées.

Le Mali a ainsi adopté l'initiative « week-end 70 » qui organise des dépistages gratuits chaque Vendredi et Samedi dans différents centres de santé de la capitale.

D'énormes progrès restent encore à faire pour couvrir toute l'étendue du territoire et aussi l'introduction d'un programme de vaccination contre le HPV afin de lutter efficacement contre ce mal.

2. Objectifs

2.1 Objectifs général :

- Comparer le profil des lésions du col de l'utérus selon l'âge dans le district de Bamako.

2.2 Objectifs spécifique :

- Déterminer la fréquence des lésions du col de l'utérus selon l'âge
- Déterminer les caractéristiques sociodémographiques des patientes atteintes de lésions du col de l'utérus selon l'âge
- Déterminer les caractéristiques cliniques de lésions du col de l'utérus selon l'âge

3. Généralités :

3.1 Définition :

Le cancer du col de l'utérus est une néoformation tissulaire due à une prolifération cellulaire excessive, anormale, anarchique et autonome qui se développe aux dépens du col utérin [1].

3.2 Rappels [5]

Le col de l'utérus est la partie basse de l'utérus ayant une forme cylindrique composée de l'épithélium et du stroma. Le col de l'utérus mesure environ 3 à 4cm de longueur et 2.5 à 3.5 de diamètre Le col. Au cours de la vie, il subit de nombreuses de modification par rapport à sa forme et ses dimensions en fonction du statut hormonal de l'âge et de la parité. La partie intra vaginale, l'exocol, fait saillie dans le vagin et est tapissée d'épithélium squameux (Fig. 1). Il est macroscopiquement de couleur rose pale.

Son architecture histologique révèle 5 couches qui vont de la profondeur vers la périphérie :

□ Une couche germinatrice ou basale profonde : elle est faite d'une seule assise de cellules de petites tailles, de forme cylindrique, tassées les unes contre les autres en palissade le long de la membrane basale. Une couche basale externe formée par 3 ou 4 assises de cellules analogues mais un peu plus volumineux. On retrouve des mitoses dans les cellules les plus profondes. Une couche intermédiaire formée de 5 ou 6 couches de cellules plus volumineuses, polyédriques et séparées par un espace intercellulaire. A travers cet espace, les cellules sont reliées par des ponts intercellulaires. Ces cellules ont un cytoplasme abondant et clair qui contient beaucoup de glycogène.

□ Une couche superficielle ou zone de kératinisation intra épithéliale de DIERKS ; elle est formée par 6 à 8 couches de cellules qui s'aplatissent progressivement vers la surface. Le glycogène occupe leur cytoplasme permettant la coloration en brun acajou, avec leur petit noyau et homogène,

□ La zone de desquamation est constituée de cellules qui se détachent facilement de la surface de la muqueuse. Malgré la desquamation de façon isolée elles gardent leurs noyaux. Elles constituent les étalements du frottis exocervical. Le canal endo cervical s'étend de l'intérieur ou à la jonction avec l'utérus jusqu'à l'ostium externe qui s'ouvre dans le vagin et est tapissé d'un épithélium cylindrique. Il est tapissé d'une muqueuse cylindrique uni stratifiée avec une seule couche de cellules hautes cylindriques au noyau sombre et un cytoplasme muco-sécrétant lubrifiant le col et le vagin. Il s'invagine dans le stroma cervical provoquant la formation de cryptes endocervicales. Le polype est une prolifération localisée de l'épithélium qui est une excroissance de coloration rougeâtre faisant saillie à partir de l'orifice externe.

La non coloration des cellules cylindriques après l'application de la solution du lugol est due à l'absence de glycogène.

Quasiment l'ensemble des cas de carcinome cervical ont pour origine la zone de transformation, ou zone fonctionnelle, entre la muqueuse exocervicale et la muqueuse endocervicale. L'ancienne et la nouvelle jonction squamocentrique est la zone de transformation cervicale utérine.

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

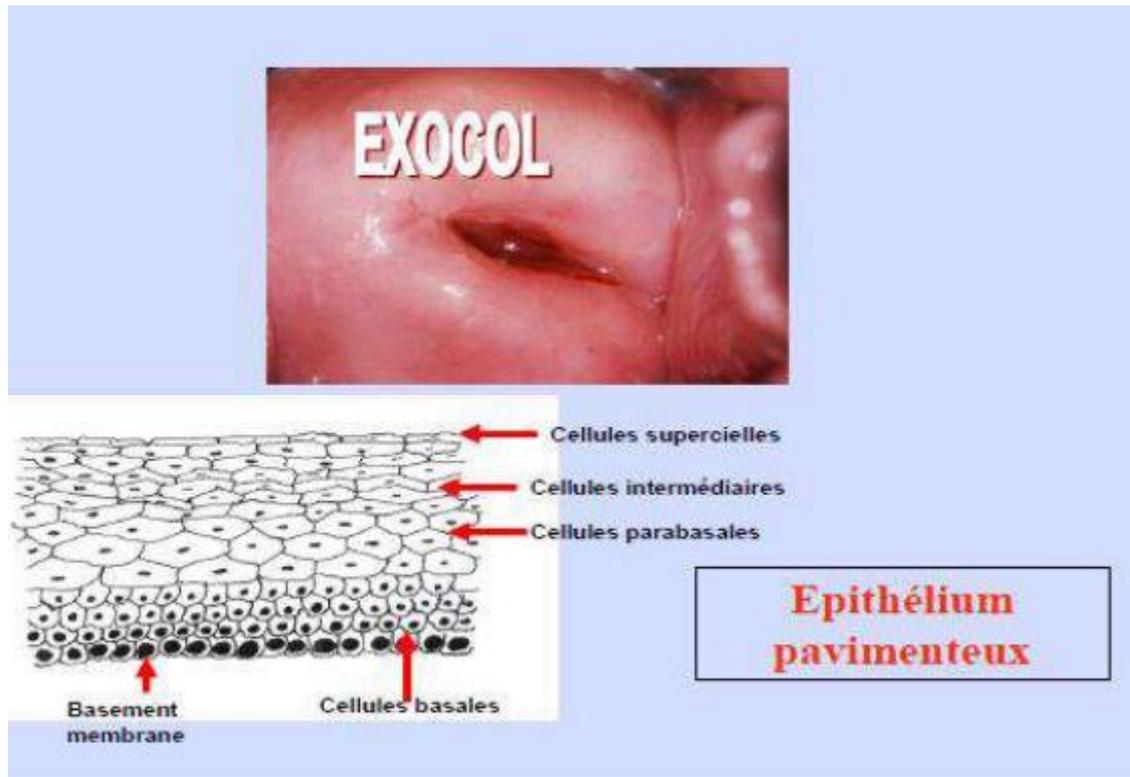


Figure 1 : Image montrant les différentes cellules d'un épithélium malpighien normal

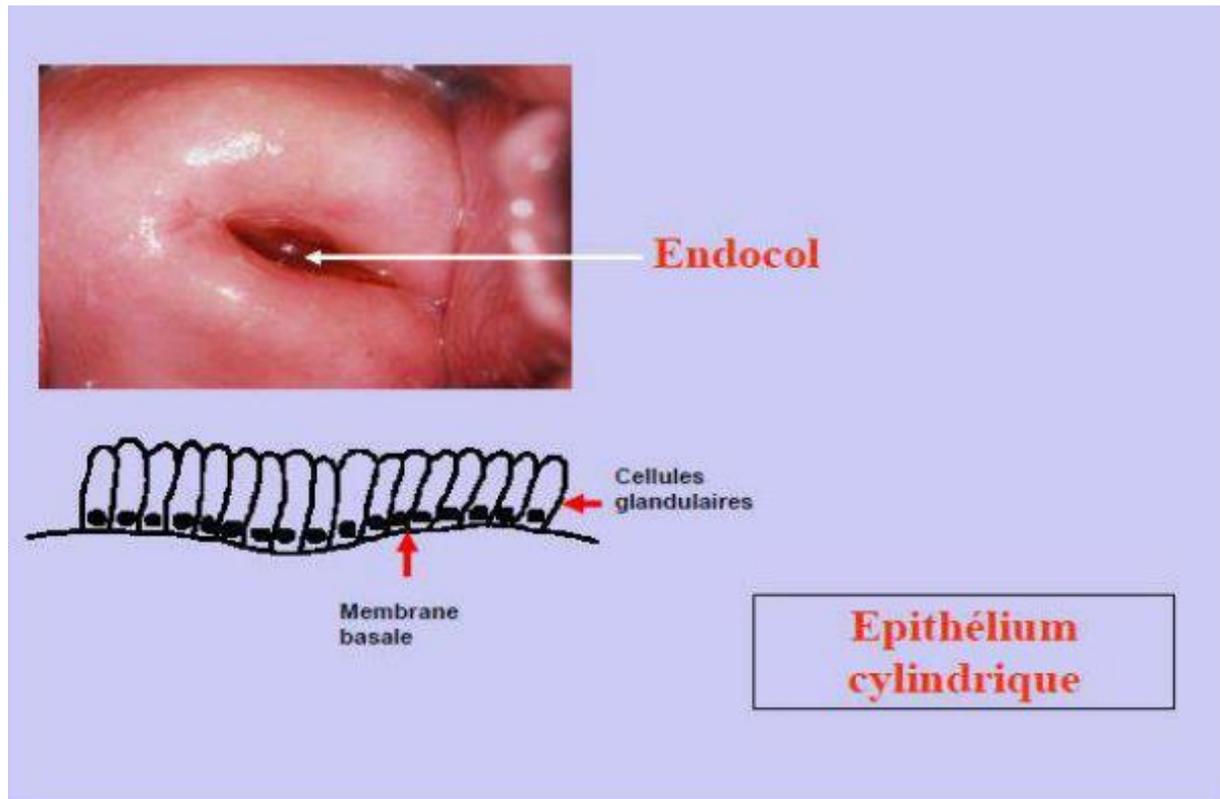


Figure 2: Image montrant les cellules cylindriques

Figure 2: image montrant des cellules cylindriques

3.3 Histoire naturelle du cancer :

L'exposition aux HPV se fait par contact sexuel, le plus souvent chez la personne jeune, lors des premiers rapports sexuel. Bien que les infections au HPV sont fréquemment banales, le plus souvent transitoire et sans conséquence clinique et sont dû en général à l'association de plusieurs type de HPV. La transmission sexuelle est le premier mode de transmission des HPV. Elle a lieu lors de relations sexuelles avec ou sans pénétration, y compris lors de pratiques orales. Elle est favorisée par un nombre élevé de partenaires sexuels, la précocité des rapports et les antécédents d'autres IST (infections sexuellement transmissibles). L'utilisation des préservatifs n'entraîne qu'une prévention partielle car la pénétration pénienne n'est pas indispensable pour transmettre le virus, le HPV étant présent sur la peau non recouverte par le préservatif (périnée, bourses...). Parmi les 120 génotypes HPV en général la muqueuse ano- uro- génitale est in-

fectée par 40 génotypes. Parmi eux, certains [6] sont potentiellement oncogènes. Les génotypes 16 et 18 sont le plus fréquemment retrouvés en Europe et en Amérique du Nord dans les cancers du col, du vagin, de la vulve et de l'anus. En général en quelque mois le système immunitaire élimine spontanément le virus HPV au cas contraire la persistance du virus de l'organisme peut entraîner de lésions bénignes (condylomes, LIEBG), de lésions précancéreuses (LIEHG) ou de lésions cancéreuses) La forme inactive ou latente de l'infection du virus signifie la présence du virus sur la peau ou sur des muqueuses n'entraînant pas de lésion visible ni de symptômes. L'inactivation ou la latence du HPV peut attendre des mois, voire des années sans anomalie visible. La réaction à infection du virus peut entraîner une immunité induite qui peut débarrasser spontanément l'organisme du virus.

L'inactivation ou la latence du HPV peut attendre des mois, voire des années sans anomalie visible. La réaction à infection du virus peut entraîner une immunité induite qui peut débarrasser spontanément l'organisme du virus.

Un HPV a la capacité d'élimination de trois fois sur quatre pendant une année. Plus ce temps de clairance augmente, plus le risque que l'infection persiste ne s'accroît. Or ce temps est plus long chez les femmes porteuses des HPV oncogènes 16 et 18.

Le cancer malpighien in situ est constitué par l'atteinte de toute la hauteur de l'épithélium malpighien sans rupture de la membrane basale.

Ces anomalies histologiques associent des anomalies architecturales (hyperplasie des couches cellulaires, maturation cellulaire absente) à des anomalies cytonucléaires (noyaux volumineux et mitoses nombreuses et anormales).

L'invasion débute de façon punctiforme, les cellules parabasales envahissant le tissu conjonctif sous-jacent. L'envahissement lymphatique et vasculaire est conditionné par l'invasion de la profondeur.

La précocité de l'extension ganglionnaire intéresse premièrement les ganglions para cervicaux puis iliaques et celles de la bifurcation iliaque primitive.

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

Localement, l'extension se chronologiquement par le vagin, la vessie urètre et aux paramètres.

L'invasion des paramètres menace rapidement l'uretère qui peut être envahit et retentir sur le rein sus-jacent. L'invasion par voie sanguine est tardive et provoque des métastases hépatiques et pulmonaires.

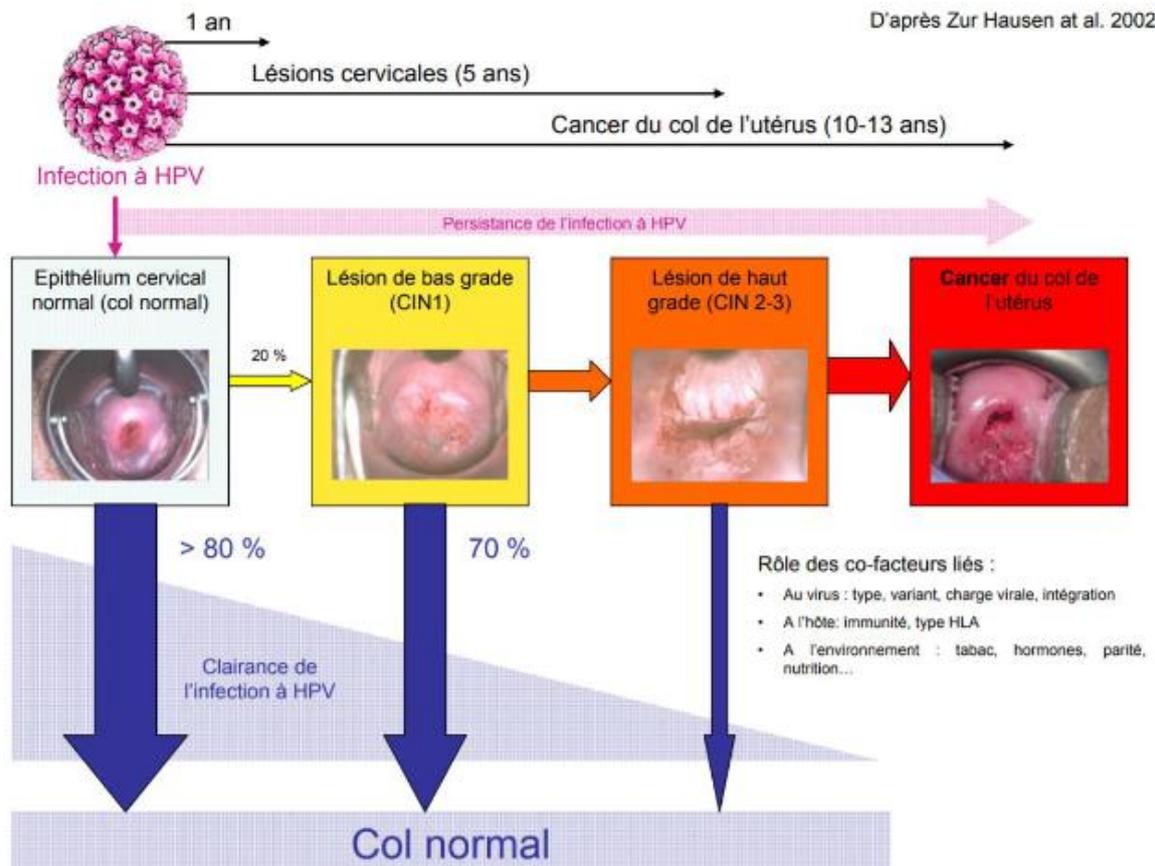


Figure 3: Le concept de progression des précurseurs du cancer du col utérin et d'infection à papillomavirus humain[7]

3.4 Épidémiologie du cancer du col :

3.4.1 Fréquence :

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus courant chez la femme dans le monde, avec environ 660 000 nouveaux cas et 350 000 décès liés à cette maladie en 2022 [3]. Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer chez la femme dans le monde, alors qu'il occupe la 2ème position chez la femme dans les pays en développement.

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

Les taux d'incidence du cancer du col de l'utérus et la mortalité qui lui est imputable sont plus élevés dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Cette situation témoigne de graves inégalités qui s'expliquent par un accès insuffisant aux services nationaux de vaccination contre le papillomavirus humain (HPV), de dépistage et de traitement du cancer du col de l'utérus, ainsi que par des déterminants sociaux et économiques. Plus de 85% des nouveaux cas surviennent dans les pays en développement, où le cancer du col de l'utérus représente plus de 15% des cancers féminins (risque cumulatif : 1,5% avant 65 ans), tandis qu'il représente seulement 3,6% des nouveaux cancers dans les pays développés (risque cumulatif : 0,8% avant 65 ans) [8]. Toujours en 2022, plus de 94 % des 350 000 décès dus au cancer du col de l'utérus sont survenus dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Les taux d'incidence de cancer du col de l'utérus et de mortalité due à ce type de cancer sont les plus élevés en Afrique subsaharienne, en Amérique centrale et en Asie du Sud-Est.

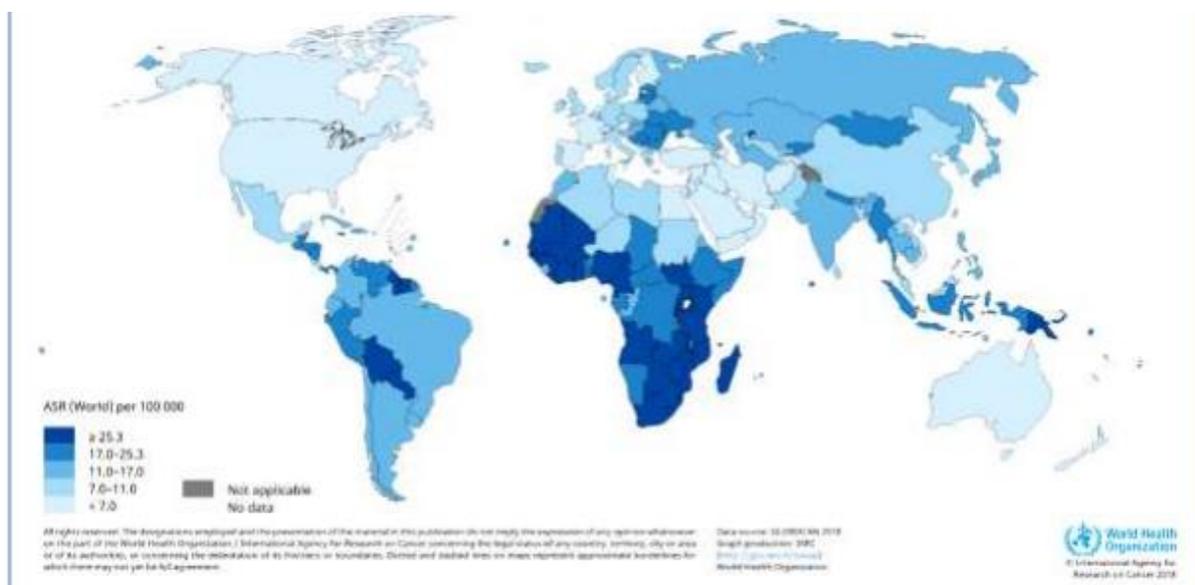


Figure 4: Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde[9]

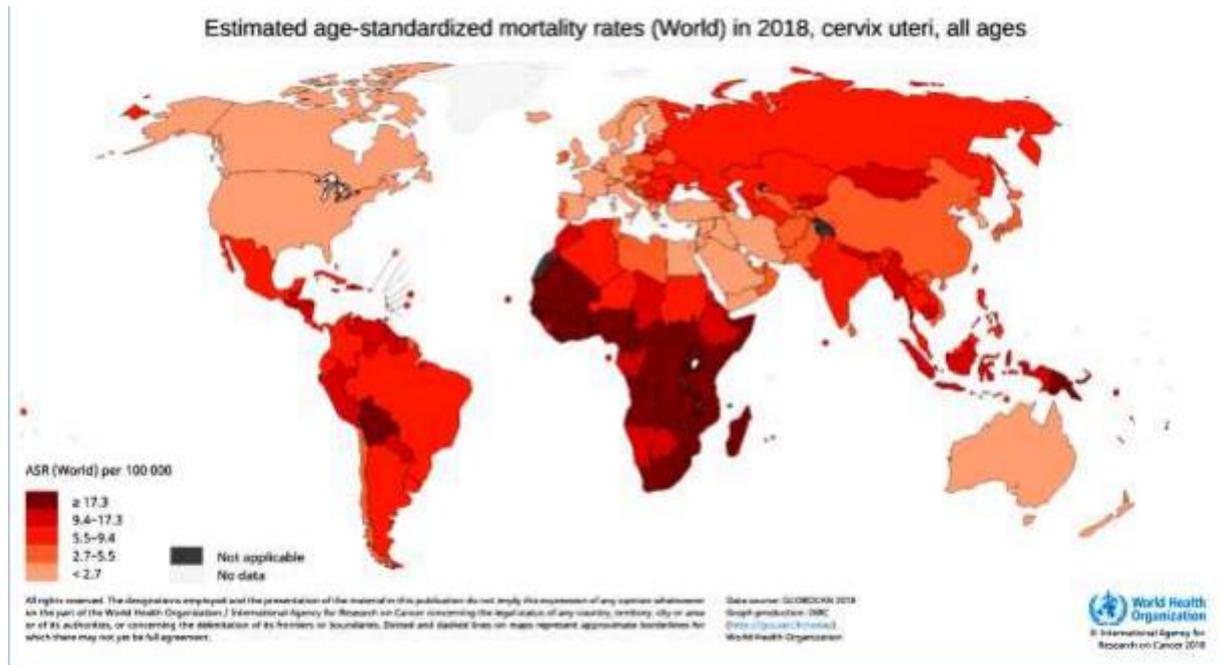


Figure 5: Estimation du taux de mortalité du cancer du col de l'utérus dans le monde

3.4.2 Incidence :

À l'échelle mondiale, le cancer du col utérin est le 4^e cancer le plus fréquent chez les femmes, avec environ 660 000 nouveaux cas et 350 000 décès en 2022 [9]. La prévalence sur cinq ans était de 1,5 million de cas (9% des femmes atteintes). Contrairement au cancer de l'endomètre, qui survient principalement dans les pays développés, la grande majorité (environ 85%) des cancers du col utérin surviennent dans les pays en développement, où il représente 12% de tous les cancers chez les femmes [8]. Bien qu'il puisse être prévenu, le cancer du col de l'utérus est l'un des principaux cancers survenant chez les femmes en Amérique latine et dans les Caraïbes. L'incidence de ce cancer est variable, de 6,1 cas pour 100 000 en Amérique du Nord, 1 à 13,7 cas pour 100 000 dans les Caraïbes et 13,8 cas pour 100 000 en Amérique centrale. L'incidence est clairement plus élevée en Amérique du Sud (15,4 cas pour 100 000). Les taux d'incidence du cancer du col utérin varient considérablement d'une population à l'autre, allant d'un minimum de 3,6 pour 100 000 femmes en

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

Suisse à un maximum de 75,9 pour 100 000 au Malawi (différence de plus de 20 fois). Les taux les plus élevés sont observés parmi les populations d'Afrique subsaharienne, de Mélanésie, d'Amérique latine et des Caraïbes, l'Asie du Centre-Sud et l'Asie du Sud-Est. Les taux d'incidence sont généralement faibles dans les pays développés comme l'Europe, l'Amérique du Nord, l'Australie / Nouvelle-Zélande, le Moyen-Orient, la Chine et le Japon (Figures 1 et 2).

Au Mali, le cancer du col de l'utérus est le cancer le plus fréquent chez les femmes, avec environ 2278 nouveaux cas (et 1431 décès) en 2022, (Figure 3 et 4) [Globocan 2022]. [3]

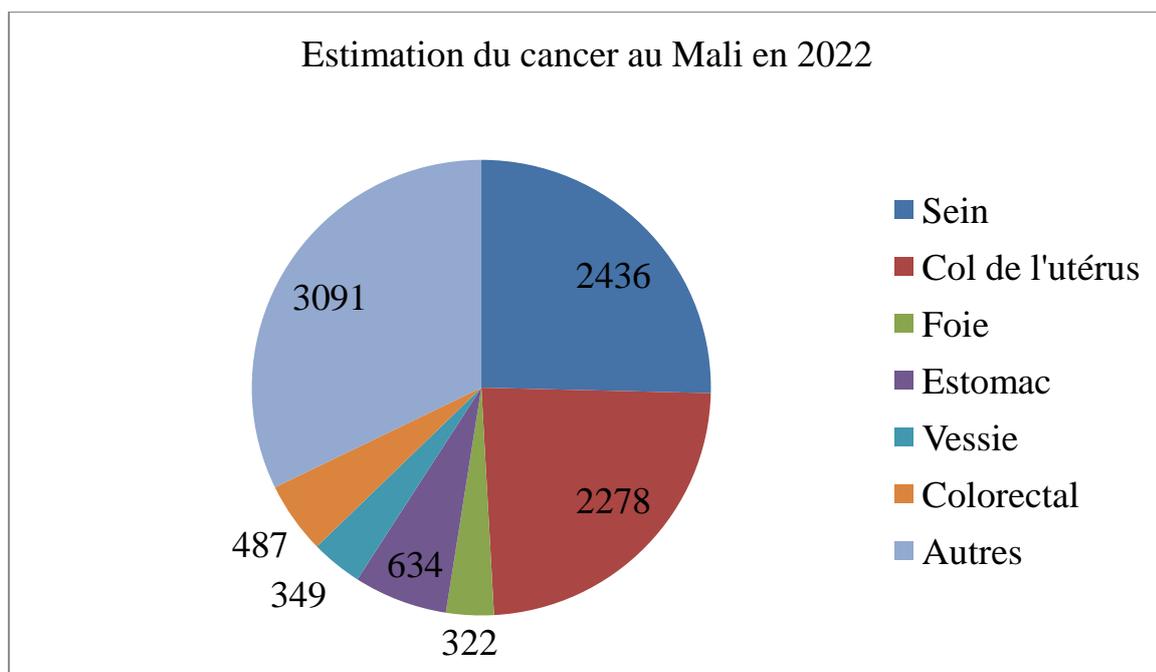


Figure 6: Taux d'incidence annuels moyens standardisés selon l'âge du cancer du col utérin dans différentes populations[3]

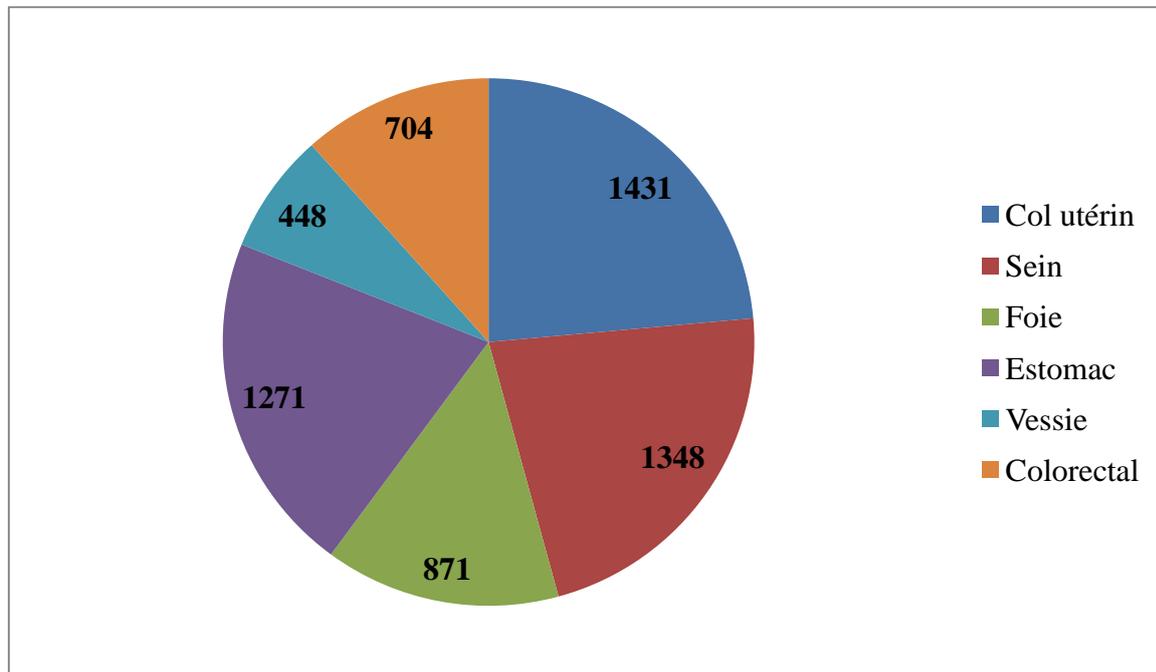


Figure 7: Taux d'incidence et de mortalité standardisés selon l'âge pour 10000 cancers du col utérin dans différentes populations[3]

3.4.3 Facteurs de risque :

3.4.3.1 Papillomavirus humain :

Lorsque l'infection à papillomavirus humain persiste, il peut se développer au niveau du col des lésions de néoplasies cervicales intraépithéliales de différent grade (CIN 1 à 3).

Ces lésions ont la potentialité de régresser ou évoluer sur une période de plusieurs pour devenir de cancer invasif

Les adénocarcinomes cervicaux Sont également en rapport avec l'HPV mais la proportion de certains types viraux

(HPV 18 et 45) est supérieure par rapport aux carcinomes épidermoïdes, l'HPV 16 restants le principal HPV responsables. Les infections à HPV des épithéliums peuvent être responsables de pathologies variées [10].

Ils peuvent se transmettre par contact cutané et infecter la peau (verrues vulgaires) ou par contact sexuel et affecter les muqueuses (condylomes) ; très

souvent ils sont asymptomatiques [11]. Sur le plan clinique on classe les HPV en deux groupes : les HPV à bas risque qui sont responsable des lésions verrue vulvaire et les HPV à haut risque qui ont un potentiel oncogénique[12].

Les HPV oncogènes communément appelé les HPV à haut risque sont responsable dans presque 100% du cancer du col de l'utérus [13].

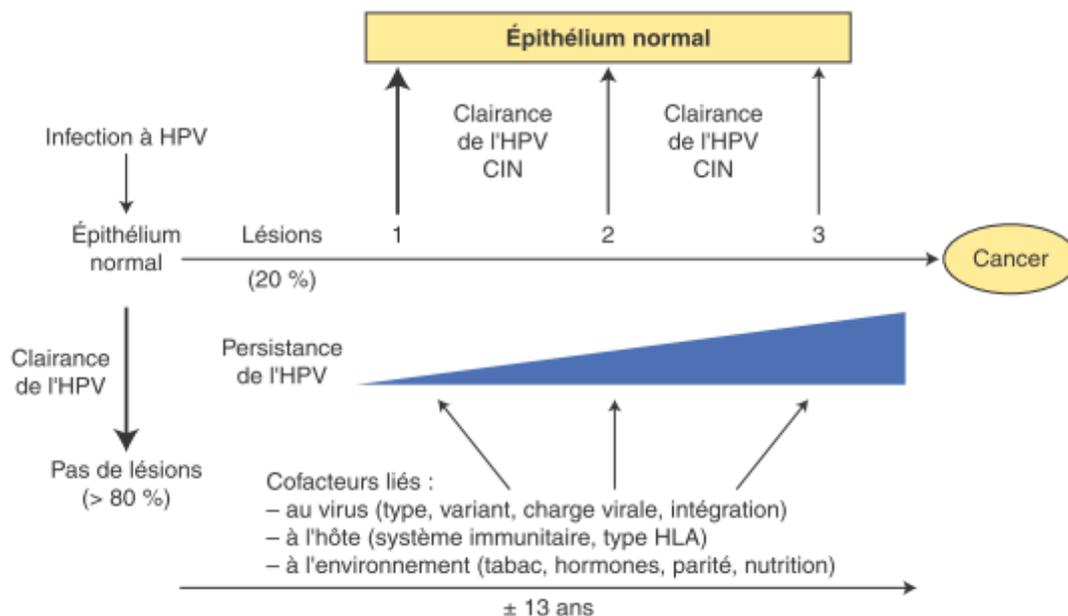


Figure 8: Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus[14].

*HPV : Human papillomavirus;

*CIN: cervical intraepithelial neoplasia;

*HLA: human leucocyte Antigène

3.4.3.2 Contact sexuel :

Le HPV est habituellement transmis par contact direct peau à peau lors des rapports sexuels avec pénétration vaginale ou anale, les rapports oro-génitaux ou digito-génitaux, les rapports bucco-génitaux, les rapports ano-génitaux, les rapports par fellation, et les contacts intimes peau à peau.

La majorité des infections à HPV ano-génitales sont acquises par contact sexuel et l'acquisition est fortement déterminée par le nombre de partenaires sexuels et

leurs comportements sexuels [15]. Dans une étude de cohorte de plus de 400 collégiennes recrutées aux États-Unis qui étaient négatives au HPV, la cumulation de l'incidence du HPV pendant 24 mois de suivi entre les femmes sexuellement actives au début de l'étude et celles qui sont devenues actives au cours du suivi était respectivement égale 38,8% contre 38,9%. En revanche, celles qui ne sont pas devenues actives avaient une cumulation de l'incidence des infections à HPV sur les 24 mois qui était de 2,4%.

3.4.3.3 Nombre de partenaires sexuels au cours de la vie et précocité de rapport sexuel :

Le cancer du col a aussi des facteurs de risque liés à l'âge au début de rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels et les pratiques sexuelles [16–19].

L'acquisition d'une infection au HPV est probablement élevée avec un nombre de partenaires multiples dont ce risque augmente avec le nombre de partenaires [20].

Les femmes ayant eu des relations sexuelles avant 16 ans (rapport sexuel précoce) ont plus le risque de développer un CIN3, signifiant que l'âge à la première relation sexuelle aurait un réel impact sur la présence de HSIL.

Au cours de la vie, la détection du HPV chez les hommes et les femmes augmente considérablement avec l'augmentation du nombre de partenaires sexuels [20,21].

Les formes intégrées du HPV ont été retrouvées dans la grande majorité des cancers [14,21,22].

Dans les pays en voie de développement, le risque de cancer du col de l'utérus, le nombre de partenaires sexuels féminins au cours de la vie des hommes et le fait qu'ils aient eu des relations sexuelles avec des professionnelles du sexe ont été rapportés comme des déterminants clés du risque de cancer du col de l'utérus chez leurs épouses [7,20–24].

3.2.2.4. Tabagisme :

Des nombreuses études démontrent que le tabagisme est un risque important pour le développement un HSIL ou un cancer du col de l'utérus autant chez les anciennes fumeuses que les fumeuses actuelles, bien que la cessation de la cigarette réduise le risque [25–33]. Les substances nocives contenues dans la fumée de cigarette non seulement qui ceux c'affaiblissent pas seulement le système immunitaire ; elles endommagent également les cellules du col de l'utérus.

3.4.3.4 *Le virus d'immunodéficience humain :*

L'infection à VIH augmente le risque de développer une CIN et un cancer invasif du col utérin en présence d'infection à HPV. Les femmes vivant avec le VIH sont six fois plus susceptibles d'avoir un cancer du col de l'utérus que la population générale et on estime que 5 % de tous les cas de cancer du col de l'utérus sont attribuables au VIH [34]. Les personnes infectées par le VIH ou avec greffe d'organes sont plus à risque non seulement de développer une infection persistante au HPV, mais aussi de développer un cancer du col ou autres cancers anogénitaux [35–39]. L'infection au HPV peut s'avérer problématique pour les personnes atteintes du VIH/sida, puisque les ressources limitées du système immunitaire sont compromises lors de la présence d'une infection virale ou d'un cancer. La coinfection au HPV et au VIH peut entraver les défenses immunitaires contre certaines complications telles que le cancer anal et du col utérin. C'est pour cette raison qu'il est essentiel pour le HPV chez les personnes atteintes du VIH/sida d'effectuer un test de dépistage régulier.

La prévalence du HPV est plus élevée chez les personnes séropositives pour le VIH que chez les personnes séronégatives (37,2% contre 13,7%) respectivement [40]. En outre, l'infection persistante à HPV-16 ou à HPV-18 est relativement plus fréquente chez les personnes séropositives pour le VIH par rapport aux personnes séronégatives au VIH (20% contre 3%) [41].

Contraceptifs oraux :

Plusieurs études ont montré que l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux (CO) sur une période de plus de 10 ans est associée à un plus grand risque de développer des lésions CIN-3 et le cancer du col de l'utérus [33,42].

3.2.2.6 L'Obésité:

Certaines preuves suggèrent que l'obésité, en particulier la prise de poids depuis l'âge de 18 ans, pourrait constituer un facteur de risque d'adénocarcinome du col utérin [43].

3.4.3.5 L'alimentation :

Le développement du cancer du col de l'utérus aurait un effet protecteur dû à la consommation de certains aliments et nutriments. Certaines preuves suggèrent qu'une forte consommation alimentaire de caroténoïdes, de rétinol, de vitamines C et E, d'acide folique et de fruits et légumes pourrait réduire le risque de CIN et de cancer du col utérin [44].

3.5 Lésions malpighiennes du col de l'utérus :

3.5.1 Lésions intraépithéliales malpighiennes :

La néoplasie malpighienne cervical est causée principalement par l'infection de HPV. Le diagnostic il y a eu différentes terminologies de la néoplasie malpighienne non invasive, la dysplasie intraépithélial(CIN) et la lésion intraépithéliale malpighienne.

Tableau I: Classification des lésions intraépithéliales malpighiennes du col de l'utérus selon différentes terminologies

Dysplasie	Légère	Modérée	Sévère
CIN	1	2	3
LIE	LIEBG	LIEHG	LIEHG

La classification de la dysplasie est faite comme suite légère (CIN1), modérée (CIN2) et sévère(CIN3). Le carcinome in situ à cellules malpighiennes (CIS) est

un élément dans la dysplasie sévère /CIN3. La terminologie LIE à deux niveaux : LIE de bas grade (LIEBG) et LIE de haut grade (LIEHG). Les LIEBG englobent les CIN1 et les effets cytopathiques du HPV/ condylomes, tandis que les LIEHG comprennent les CIN2 et CIN3. LIE, une terminologie de longue date des échantillons cytologiques [45] est de plus en plus utilisé pour les échantillons chirurgicaux du col utérin, ainsi que pour les lésions liées au HPV du reste du tractus anogénital [46]. La terminologie de LIE est un guide de la prise en charge thérapeutique qui reflète aussi la biologie de la maladie à HPV faisant de la terminologie recommandée par l'OMS [47].

Le résultat d'une infection productive à HPV à faible ou haut risque est LIEBG [48], dont l'infection peut régresser mais suivi sans nécessité d'intervention [49].

L'infection à HPV à haut risque est les LIEHG[49], l'infection est très risquée entraînant potentiellement la progression vers un cancer invasif et nécessitant un traitement bien établie [49].

La plupart des infections par le HPV à haut risque sont l'origine des LIEBG, bien que le HPV à haut risque puisse être à l'origine des LIEHG.

La prolifération des cellules basales /parabasales immatures qui se limite au tiers inférieur de l'épithélium en cas LIEBG.

L'augmentation de l'activité mitotique peut se limitée également au tiers inférieur de l'épaisseur de l'épithéliale.

La maturation cellulaire avec une légère augmentation du rapport nucléaire / cytoplasmique, des cellules binucléées et des koilocytes se fait dans les deux tiers supérieurs

Les koilocytes, caractéristiques de l'effet cyto-pathique du HPV, ont des noyaux hyperchromatiques, avec contours nucléaires irréguliers entourés d'un halo cytoplasmique clair. Le halo résulte d'une perturbation de la cytokératine

induite par la protéine E4 avec condensation de tonofilaments à la périphérie du cytoplasme de cellules infectées [50]. LIEBG peut impliquer des glandes endocervicales. Les condylomes acuminés, une variante de LIEBG le plus souvent observée dans le tractus anogénital inférieur, est typiquement le résultat d'une infection par l'HPV à faible risque (HPV 6 et 11)[51]. Le trait caractéristique du condylome est son architecture verruqueuse qui peut être vue à l'œil nu. Au microscope, il se caractérise par des frondes papillomateuses à noyaux fibrovasculaires et à effet cytopathique de HPV.

LIEHG survient sur la JPC ont de caractéristique avec une plus grande atypie cytologique observée dans LIEBG. Les cellules hyperchromatiques présentant un rapport nucléaire-cytoplasmique accru ne parviennent pas à se différencier quand elles s'approchent de la surface. La perte de polarité épithéliale confère à l'épithélium une apparence désorganisée. Des aspects mitotiques, y compris une mitose anormale, peuvent être observés sur toute l'épaisseur de l'épithélium. Dans la CIN 3, ces modifications englobent plus des deux tiers de l'épaisseur de l'épithélium. Dans la CIN 2, les modifications occupent entre un et deux tiers de l'épaisseur de l'épithélium ; et on observe un certain degré de différenciation cytoplasmique, comprenant la koilocytose, dans les couches épithéliales superficielles. Des modifications similaires peuvent impliquer les glandes endocervicales sous-jacentes.

Le diagnostic de LIE à partir des biopsies cervicales n'est pas toujours simple. La variabilité intra et inter-observateur dans le diagnostic de LIE a été bien documentée [46,52,53]. La catégorie intermédiaire de CIN 2 présente la reproductibilité la plus faible. On pense maintenant que la CIN 2 est un diagnostic équivoque représentant probablement un mélange de CIN 1 et CIN 3. Cela se reflète dans les pronostics variables de CIN 2 où certaines lésions régressent et d'autres progressent [46,53–55]. Une autre distinction cliniquement pertinente est celle qui existe entre LIE, en particulier LIEHG, et les imitateurs

bénins, tels que les modifications réactives ou réparateurs dans le contexte d'infection ou d'inflammation, la métaplasie malpighienne immature et les modifications associées à une atrophie

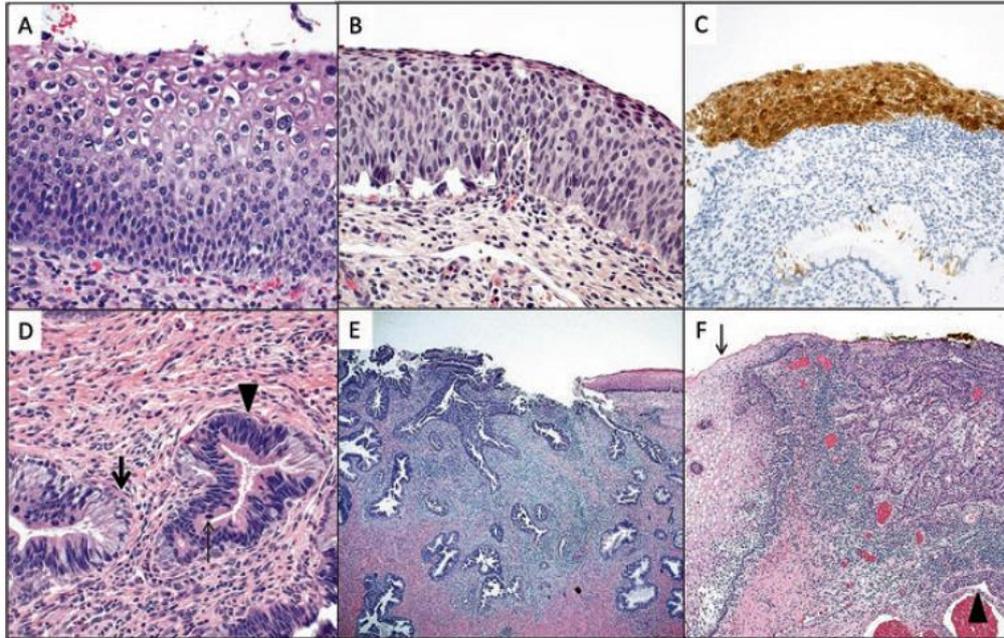


Figure 9: Résultats anormaux de la biopsie cervicale

(a) LIEBG : les cellules hyperchromatiques hypertrophiées sont plus présentes dans le tiers inférieur de l'épithélium. Des cellules binucléées et des koilocytes sont présents à la surface (H & E 400X). (b) LIEHG : les cellules désordonnées avec un rapport nucléo-cytoplasmique accru occupent toute l'épaisseur de l'épithélium (H & E 400X). Aucun koilocyte n'est identifié dans cet exemple de CIN3. (c) LIEHG: coloration de p16 montre une positivité forte et diffuse. (d) L'adénocarcinome in situ: cellules hyperchromatiques pseudo-stratifiées avec mitoses (flèche mince) et corps apoptotiques (tête de flèche). Les cellules endocervicales normales résiduelles sont également appréciées (flèche épaisse). e) Adénocarcinome endocervical invasif : glandes infiltrantes irrégulières entourées de stroma desmoplasique et de cellules inflammatoires. L'épithélium malpighien normal présent dans le coin supérieur droit. f) Carcinome

épidermoïde envahissant: infiltrations irrégulières de nids de cellules malpighiennes néoplasiques. Épithélium normal à gauche (tête de flèche) et invasion des vaisseaux lymphatiques en bas à droite (flèche).

3.5.2 Carcinome épidermoïde invasif

Les carcinomes épidermoïdes représentent environ 75% des carcinomes invasifs du col utérin [56]. Il est causé par des infections persistantes au HPV oncogènes[57], le plus souvent les HPV 16/18 [58].

Les tumeurs avancées forment une masse exophytique ou ulcérée dans le col de l'utérus. Les cancers précoces peuvent ne pas être détectables de manière à l'œil nu. Les carcinomes épidermoïdes peuvent présenter une variété de schémas histologiques. La kératinisation du carcinome épidermoïde cervical est caractérisée par la formation de perles de kératine, dans lesquelles les cellules tumorales entourent les zones centrales de la kératine extracellulaire. Les cellules sont polygonales avec un cytoplasme éosinophile relativement abondant. Les caractéristiques supplémentaires comprennent les ponts intercellulaires et la kératinisation cellulaire individuelle .

Les carcinomes épidermoïdes non kératinisés sont moins différenciés que les carcinomes kératinisés et manquent de perles kératiniques. Des nids ou des cordons de cellules tumorales polygonales envahissent le stroma sous-jacent, induisant une réaction desmoplastique ou inflammatoire.

Les carcinomes épidermoïdes présentant une architecture verruqueuse ou papillaire comprennent les carcinomes verruqueux / condylomateux, papillaires et squamo-transitionnel [59,60]. Comme ces tumeurs sont exophytiques, leur nature invasive peut ne pas apparaître dans les biopsies superficielles. Le carcinome verruqueux, une variante extrêmement bien différenciée du carcinome épidermoïde cervical, plus communément observé dans la vulve, est très rare dans le col de l'utérus[61]. L'épithélium malpighien épaissi,

hyperkératotique dans ces tumeurs exophytiques montre une atypie cytologique minimale, de sorte qu'un diagnostic n'est pas possible dans les biopsies superficielles [62]. L'épithélium malpighien basaloïde est une variante agressive du carcinome épidermoïde cervical de haut grade composé de petites cellules hyperchromatiques présentant un rapport nucléo / cytoplasmique élevé entourant les zones de nécrose de type Comedo [62,63].

Le carcinome de type lympho-épithélium est une variante rare du carcinome épidermoïde cervical qui ressemble aux tumeurs plus fréquemment observées dans le nasopharynx. Bien que les tumeurs du rhinopharynx soient associées à l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV), l'EBV n'a pas été démontré dans la plupart des tumeurs cervicales [64–66], lesquelles semblent plutôt être associées au HPV [65,66]. De petits groupes de cellules tumorales avec des marges mal définies sont masqués par un infiltrat lymphoplasmocytaire intense. Les colorants immunohistochimiques de la kératine ou des marqueurs des cellules malpighiennes p63 ou p40 mettent en évidence les cellules épithéliales au sein des cellules inflammatoires.

Les carcinomes épidermoïdes cervicaux sont également classés, modérément ou faiblement différenciés, selon leur ressemblance avec l'épithélium malpighien. En général, bien que divers systèmes de classement aient été utilisés [67] une faible kératinisation, un pléomorphisme cellulaire accru et une activité mitotique sont corrélés avec des grades plus sévères. Bien que rapporté en routine, il n'a pas été démontré que le grade histologique prédisait le comportement du carcinome épidermoïde cervical[67].

Le système de stadification TNM (tumeur, ganglions et métastases) développé en collaboration par « the American Joint Committee on Cancer (AJCC) », l'Union internationale de lutte contre le cancer Control (UICC) et le système de stadification de la Fédération internationale de gynécologie (FIGO) sont les systèmes de stadification du cancer du col utérin les plus fréquemment

utilisés (AJCC) [68]. La stadification anatomo-pathologique du carcinome cervical invasif comprend la taille tumorale, la profondeur de l'invasion et l'extension extra-utérine. La profondeur de l'invasion est mesurée à partir de la base de l'épithélium où se produit l'invasion (surface ou glandulaire). La coupe tangentielle, les échantillons mal orientés et l'absence d'interface stromale / épithéliale non impliquée font parties des difficultés rencontrées pour mesurer la profondeur de l'invasion.

3.5.3 Lésions glandulaires du col :

3.5.3.1 Adénocarcinome endocervical in situ :

L'adénocarcinome in situ du col utérin fut décrit pour la première fois en 1953 par FRIEDAL et MC KAY. Il s'agit d'une lésion cancéreuse débutante développée à partir des glandes endocervicales qui sont contiguës à la zone de jonction. Cette lésion est souvent associée à une néoplasie malpighienne intraépithéliale du col utérin. Les anomalies cellulaires « noyaux allongés, hyperchromatiques, nucléoles et siège de mitoses » sont retrouvées au niveau des recessus glandulaires endocervicaux, sans invasion stromale. Il paraît maintenant que les lésions glandulaires intraépithéliales ont un spectre morphologique (apparenté au cancer pavimenteux) allant des altérations bénignes aux anomalies graves. L'adénocarcinome in situ correspond à la dysplasie de haut grade. Le nombre des cas des adénocarcinomes in situ semble augmenter. On les détecte souvent de façon fortuite sur des pièces opératoires de conisation ou d'hystérectomie. Ils touchent surtout la femme jeune entre 24 et 46 ans (âge moyen : 38 ans) Le diagnostic précoce de l'adénocarcinome in situ est très difficile à cause de l'absence de signes cliniques, des résultats cytologiques normaux et des motifs colposcopiques mal connus. L'association à des lésions malpighiennes peut retenir l'attention et risque de méconnaître les lésions glandulaires ; cette association se voit dans 38% des cas. Dans notre série on n'a retrouvé aucun cas d'adénocarcinome in situ

3.3.4.2 Adénocarcinome endocervical in situ:

La majorité (~ 70–90%) des adénocarcinomes cervicaux sont associés à une infection à HPV oncogène, en particulier les HPV 16 et 18[69,70]. Cependant, les sous-types d'adénocarcinomes non liés au HPV sont de plus en plus reconnus [70,71], ce qui a des implications importantes pour les efforts de dépistage et de vaccination.

Les lésions précurseurs l'adénocarcinome in situ (AIS) sont les lésions précurseurs du type habituel d'adénocarcinome invasif. Dans les AIS, des cellules néoplasiques avec des noyaux hyperchromatiques allongés et un rapport nucléo-cytoplasmique élevé remplacent l'épithélium de surface et les glandes endocervicales préexistantes. Un index mitotique accru et des corps apoptotiques sont caractéristiques[72]. Les cellules de l'AIS du col utérin peuvent ressembler aux cellules de l'endomètre (type de l'endométrioides de l'AIS). Les cellules caliciformes caractérisent la variante intestinale inhabituelle de l'AIS. Une lésion intraépithéliale inhabituelle, une lésion intraépithéliale stratifiée produisant de la mucine, est considérée comme une variante de l'AIS. L'épithélium stratifié ressemble à LIEHG, mais a été mélangé à des vacuoles de mucine intra-cytoplasmiques[73]. Une variante distincte d'adénocarcinome invasif associée à cette lésion a récemment été décrite[74]. Les lésions précurseurs d'adénocarcinomes non liés au HPV n'ont pas été bien définies. On pense que l'hyperplasie glandulaire endocervicale lobulaire ou l'hyperplasie glandulaire endocervicale lobulaire atypique, dans laquelle il existe une prolifération de glandes avec un épithélium de type gastrique, peut être le précurseur de l'adénocarcinome de type gastrique d'endocervical[75,76], le plus fréquent des adénocarcinomes non liés au HPV. Récemment, un type d'AIS avec une différenciation gastrique et, dans certains cas intestinal («AIS de type gastrique») a été décrit comme un autre précurseur possible de l'adénocarcinome de type gastrique(84). Les imitateurs de l'AIS comprennent la

métaplasie tubaire et la métaplasie tubulo-endométrioïdes. L'identification des cellules ciliées, rares dans l'AIS, contribue à cette distinction. L'endométriiose cervicale peut être confondue avec l'adénocarcinome si le stroma de type endométrial n'est pas reconnu. Les glandes endocervicales réactives ont des nucléoles proéminents, une préservation du rapport nucléo-cytoplasmique, et sans ou une mitose peu fréquente ou des cellules apoptotiques. Les modifications liées à la grossesse, y compris la réaction d'Arias-Stella, peuvent également soulever des inquiétudes concernant l'adénocarcinome.

L'hyperplasie micro-glandulaire, une prolifération bénigne des glandes, est dépourvue d'atypie cellulaire ou d'activité mitotique. Les mêmes bio marqueurs qui différencient les LIE des imitateurs bénins peuvent être utiles pour distinguer l'adénocarcinome lié à l'HPV. La protéine p16 montre une coloration diffuse dans les AIS liés aux HPV et le type habituel d'adénocarcinome invasif[77,78] mais peut être négative dans d'autres sous-types d'adénocarcinome[79]. Le marqueur de prolifération Ki-67 est augmenté dans l'AIS, alors que le marqueur anti-apoptotique Bcl-2 est habituellement totalement ou partiellement perdu dans l'AIS, par rapport à l'épithélium normal [78]

3.5.3.2 Adénocarcinome endocervical invasif:

L'adénocarcinome endocervical représente environ 15% des cancers du col utérin aux États-Unis[80]. Macroscopiquement, l'adénocarcinome cervical invasif peut apparaître sous la forme d'une masse cervical exophytique ou ulcérée ou d'un épaissement diffus avec induration du canal endocervical. Les petites lésions peuvent ne pas être visibles à l'œil nu. L'adénocarcinome invasif peut montrer une variété de morphologies. Le type le plus fréquent d'adénocarcinome endocervical est le type habituel l'adénocarcinome endocervical qui est associé à l'infection à HPV oncogène. Les cellules tumorales ont des noyaux hyperchromatiques allongés et un cytoplasme

éosinophile apical avec des quantités variables de mucine intra-cytoplasmique. Comme dans l'AIS, les corps mitotiques et apoptotiques sont fréquents. L'invasion du stroma se manifeste par une complexité architecturale accrue avec une formation papillaire, des espaces criblés et des glandes de forme irrégulière s'étendant plus profondément dans le stroma cervical que les glandes endocervicales normales. Une réaction fibreuse, œdémateuse ou inflammatoire du stroma entoure les glandes néoplasiques.

Le type endométrioïde d'adénocarcinome endocervical présente des caractéristiques morphologiques similaires avec le type habituel d'adénocarcinome. Il doit être distingué de l'adénocarcinome originaire provenant de l'endomètre. L'immunohistochimie est utile dans ces cas, l'adénocarcinome endocervical primaire étant positif pour la protéine p16 et l'antigène carcinoe embryonnaire (ACE) et négatif pour les récepteurs d'œstrogène et de progestérone et la vimentine. La coloration l'adénocarcinome de l'endomètre a un aspect contraire observé. Contrairement au carcinome épidermoïde du col utérin, il a été démontré que le grade histologique de l'adénocarcinome avait une valeur pronostique[81]. L'adénocarcinome de grade 1 (bien différencié) a 10% ou moins de composante solide, alors que le grade 3 (mal différencié) a 50% ou plus de composante solide. L'adénocarcinome mucineux, une variante inhabituelle caractérisée par une mucine intra-cytoplasmique, peut-être du type intestinal, à cellules en anneau ou gastrique. Le type intestinal [82] et le type à cellules en anneau [83] sont des tumeurs primitives extrêmement rares qui doivent être distinguées de l'atteinte secondaire du col utérin d'un adénocarcinome colorectal ou d'une métastase d'origine primaire du sein ou de l'estomac. Le type gastrique d'adénocarcinome mucineux est le type le plus fréquent d'adénocarcinome non lié à l' HPV[84]. Cette tumeur considérablement bi cellules ayant un cytoplasma abondant clair qui s'étendent en profondeur dans le stroma que les glandes endocol normales.

Des cytoplasmes clairs ou pâles disposées de façon irrégulière, de forme irrégulière qui s'étendent plus profondément dans le stroma que les glandes endocervicales normales (appelées adénome malin ou adénocarcinome avec déviation minimale). Le diagnostic de type d'invasion est très souvent difficile. La description clinique d'une masse au niveau du col et une atypie tissulaire ou de desmoplasie stromale permet de confirmer le diagnostic. Malgré le profil banal, l'adénome malin une progression clinique agressive a été décrit [85]. Beaucoup peuvent être sporadiques[85], le syndrome de Peutz-Jeghers peut s'associer souvent, anomalie autosomique dominante résultant de mutations de la lignée germinale du gène suppresseur de tumeur STK11 (LKB1) [86]. Les patientes sans syndrome de Peutz-Jeghers des mutations constitutionnelles du gène de la sérine thréonine kinase onze ont été décrites dans 55% des adénocarcinomes avec minimale déformation [87]

Les autres adénocarcinomes endocervicaux inhabituels comprennent l'adénocarcinome villo-glandulaire en différenciée, montrant des cellules, un adénocarcinome bien différencié à l'architecture villose exophytique observé chez les jeunes femmes[88]. L'adénocarcinome à cellules claires, qui peut être sporadique ou associé à une exposition intra-utérine au diéthylstilbestrol (DES), présente une morphologie similaire aux tumeurs plus fréquentes de l'ovaire ou de l'endomètre[89,89]. Le cancer endocervical séreux étant une endocervicale rare[90] et aussi le plus fréquemment observé comme conséquence de l'extension à partir d'une tumeur primitive annexielle ou endométriale. L'adénocarcinome mésonéphrique est un carcinome cervical extrêmement rare qui résulte des restes mésonéphriques de la paroi cervicale latérale et qui doit être distingué de l'hyperplasie mésonéphrique bénigne [91]

3.6 Clinique

Forme asymptomatique :

Le cancer de diagnostic para-clinique peut se faire par un frottis cervico-vaginal

Systematique. Idéalement le cancer du col de l'utérus devrait être diagnostiqué à ce stade, la patiente bénéficiant d'un pronostic aussi bon que possible.

Le diagnostic est posé par l'examen histologique des biopsies effectuées et orientées par la colposcopie ou de la pièce de conisation.

Forme symptomatique :

On détecte des signes fonctionnels si typiques, la tumeur cervicale provoque des métrorragies de sang rouge, peu abondantes, provoquées par des rapports sexuels ou la toilette, indolores, capricieuses, survenant en dehors des règles. Ces métrorragies peuvent être accompagnées de leucorrhées.

3.6.1 EXAMEN CLINIQUE

3.6.1.1 Examen au spéculum :

L'examen au speculum permet de mettre en évidence des lésions macroscopiquement sous forme de saignement au contact, bourgeonnante, ou sous la forme d'ulcération irrégulière base indurée.

3.6.1.2 Toucher vaginal :

Le toucher vaginal nous permet de confirmer essentiellement de 2 cas qui sont le saignement au contact et l'infiltration locale. Il serait souhaitable d'effectuer cet examen clinique sous anesthésie général afin de préciser le volume tumoral dont le volume tumoral serait un facteur essentiel du pronostic et l'extension locorégionale (aux paramètres la paroi vaginale, à la vessie et au rectum).

En effet sans anesthésie, le stade clinique est souvent sous-évalué, de plus, il est alors possible d'effectuer des biopsies des zones suspectes.

Toucher rectal :

Le toucher rectal permet d'apprécier l'extension aux paramètres, en temps normal l'espace situé entre le col et la paroi pelvienne est libre.

3.7 DEPISTAGE

3.7.1 Observation du col à l'œil nu :

L'aspect macroscopique du col correspond à l'aspect du stroma et de l'épithélium qui le recouvre.

Quand le col n'est pas uniformément rose, on peut y voir des zones rouges ou des zones blanches.

3.7.2 Les zones rouges : Hyper vascularisation du stroma (inflammation ou dystrophies), soit une atrophie de l'épithélium malpighien, soit un ectropion.

Les zones blanches soit vascularisation du stroma (ménopause), soit hypertrophie de l'épithélium malpighien (leucoplasie).

3.7.3 Méthode d'inspection visuelle :

Il s'agit d'une méthode alternative de dépistage des lésions précancéreuses dans le milieu à ressources limitées (pays en voie de développement) parce que : Elle est non éfractive, facile à effectuer et peu coûteuse. Elle peut être exécutée à tous les niveaux de prestation de soins sanitaires et dans presque tous les contextes. Les résultats sont disponibles immédiatement.

Tous les éléments nécessaires sont disponibles localement.

3.7.3.1 *Après application d'acide acétique (IVA) :*

3.7.3.1.1 Principe :

L'acide acétique entraîne la coagulation des protéines qui sont présentes dans les cellules immatures de la zone de transformation et des lésions intra-épithéliales. Ce phénomène se traduit par l'apparition d'une zone blanche dite acidophile. Il permet ainsi de repérer ainsi la zone de transformation sa limite sup (JPC), l'épithélium glandulaire de l'endocol et une éventuelle lésion intra-épithéliale

3.7.3.1.2 Technique :

- Matériel :

* Une source d'éclairage adéquat pour examiner le col, un spéculum vaginal

* Une table permettant à l'examineur d'insérer le spéculum et d'examiner le col

* De l'acide acétique (vinaigre) diluée (3-5%)

* Ecouvillons gynécologiques, des gants d'examen

- Procédure : L'acide acétique est appliqué sur le col après nettoyage de celui-ci par le coton ; durée d'application 1mn avant la lecture

- Résultat :

L'épithélium malpighien normale n'est pas modifiée. L'épithélium cylindrique devient rose.

Les zones qui vont blanchir sont dites acidophiles. Vont donc être acidophiles, les cancers, les dysplasies et aussi les métaplasies immatures et matures qui ne sont pas strictement un tissu normal, on les appelle dystrophie. Au sein de ces zones blanches, on peut distinguer des ponctuations ou des aspects dits de mosaïques qui correspondent à la visualisation des vaisseaux du stroma à travers l'épithélium.

Tableau : Classification du résultat d'inspection visuelle du col après application de l'acide acétique

Classification Aspect du col

IVA négatif Absence de zone blanche

IVA positif Présence de zone blanche

3.7.3.2 Après application de lugol :

3.7.3.2.1 Principe :

Le lugol colore les cellules contenant le glycogène. Ainsi l'épithélium pavimenteux va prendre une coloration brunâtre. L'épithélium glandulaire, pauvre en glycogène n'est pas coloré par le lugol ainsi que la zone de transformation une encore une lésion intra-épithéliale.

3.7.3.2.2 Technique :

- Matériel : Idem IVA + lugol

- Procédure : Appliquer le lugol sur le col ; durée d'application 1mn avant la lecture

c. Résultat : On distingue :

- Des zones iodo-positives : l'épithélium malpighien normal est iodo-positif, il se colore en brun

- Des zones iodo-négatives : L'épithélium cylindrique normal est iodo-négatif, sur le versant malpighien, le cancer est iodo-négatif, la dysplasie est iodo négative, les métaplasies immatures et les métaplasies matures qui ne sont pas parvenue au stade de tissu malpighien sont iodo-négatives

- Des zones iodo-hétérogènes(les ponctuations blanches et les carrelages inversés) : ce sont souvent des zones inflammatoires, éventuellement virales (HPV principalement). Ce n'est pas le noir qui dessine le carrelage mais le blanc.

Figure 6 : Aspects du col après application de l'acide acétique et du lugol

3.7.3.3 Cervicographie :

3.7.3.3.1 Principe :

C'est la photographie du col de l'utérus après application d'acide acétique à 3-5%.

Technique :

- Matériel : Cervicoscope, acide acétique, films

- Procédure : consiste à prendre deux clichés du col utérin 30 secondes après deux applications d'acide acétique à 2 % à l'aide d'un cervicoscope

3.7.3.3.2 Résultats : Il existe quatre types de résultats possibles :

* Négatif avec 3 variantes : pas de lésion visible et jonction visible, J partiellement visible, J non visible Atypique du fait de lésions condylomateuses en dehors de la zone de transformation, de métaplasie immature ou d'altérations modérées atypiques.

* Positif avec lésions mineures, majeures ou évoquant un cancer ;

* Ininterprétable pour des raisons techniques, mauvaise exposition ou mucus masquant le col.

3.7.3.3 Performance : Son intérêt dans le diagnostic n'a pas été prouvé.

3.7.3.4 Le frottis cervico-vaginal : FCV

Il existe deux types de frottis : Frottis conventionnel : nettoyage simple → récupération de 20 à 30% de cellules et frottis en phase liquide : lavage avec du SSI récupération de la quasi-totalité des cellules (coût élevé)

3.7.3.4.1 Principe : Le frottis du col est un étalement de cellules sur une lame de verre, pour lecture différée au microscope.

3.7.3.4.2 Technique :

- Matériels :

- * une table gynécologique, une lampe scialytique ;
- * un spéculum, une pince languette, du tampon de gaz hydrophile ou coton ;
- * une spatule d'Ayre en bois, le cytobrush ou écouvillon en coton, un fixateur ;
- * gants stériles si possible

- Procédure :

Le frottis doit être réalisé en dehors des règles, à distance des rapports sexuels, en l'absence d'infection cervico-vaginale ou de mise en place d'ovule, après un traitement

oestrogénique de 4 à 5 jours en cas de ménopause, chez une patiente n'ayant pas fait de toilette vaginale la veille. Le col utérin est mis en évidence par la pose d'un spéculum. Le prélèvement cervical : il se fait en 2 temps

Au niveau de l'exocol : La spatule d'Ayre en bois à extrémité bifide est le meilleur outil de prélèvement de la jonction. On balaie tjrs dans le même sens. La coexistence sur le frottis de cellules malpighiennes, des éléments cylindriques et/ou des éléments métaplasiques atteste que la jonction, a bien été prélevée. Le prélèvement est étalé uniformément sur une lame et fixé immédiatement avec le Spray conventionnel.

Au niveau de l'endocol : A l'aide d'un écouvillon en coton humecté de sérum physiologique, on peut avoir accès à l'endocol jusqu'à 1cm environ de profondeur. Le cytobrush peut être utilisé pour prélever l'endocol, en particulier quand la jonction n'est pas visible ou que l'orifice cervical est sténosé. Le prélèvement doit être étalé en déroulant uniformément le coton sur la lame et fixé immédiatement

3.7.3.4.3 Résultat :

- Le frottis non significatif : L'absence des éléments cylindriques et/ou métaplasiques rend le frottis non significatif puisque la zone de jonction est supposée non prélevée.

- Frottis normal : Le frottis est considéré normal s'il n'existe pas de cellules (éléments) dysplasiques ou carcinomateuses ou qu'il n'existe pas de modifications bénignes réactionnelles.

- Frottis anormal ou dysplasique :

□ Anomalies de cellules malpighiennes :

* Atypies des cellules épidermoïdes de significations indéterminées (ASC-US)

* Atypies des cellules épidermoïde ne permettant pas d'exclure LIEH(ASCH),

* LIEBG : koïlocytes, dysplasie légère, CIN I

* LIEHG : les dysplasies modérées et sévères les CIN II et III,

* Carcinome malpighien.

□ Anomalies des cellules glandulaires :

* Atypie des cellules glandulaires : endocervicales ou sans autre précision,

* Atypie des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicale ou sans autre précision,

* Adénocarcinome endocervical.

d. Performance : Sensibilité 55,4% ; spécificité faible 96,8%.

3.7.3.5 Les tests moléculaires : HPV

3.7.3.5.1 Principe :

Il est utilisé pour les découvrir les infections à HPV virus. Il est pratiqué sur un échantillon de cellules du col de l'utérus, prélevé de la même manière que le frottis.

3.7.3.5.2 Technique et procédure :

Il existe deux techniques.

- L'hybride capture : Qui détecte un mélange de HPV à bas risque (6-11-40-42-43-44) ou haut risque (16-18-31-33-35...)
- Un test en PCR plus sensible qui permet le typage

Trois usages ont été proposés pour le test HPV :

- * Le dépistage qui n'est pas recommandé avant 30 ans,
- * Le suivi des femmes avec frottis légèrement anormal (ASC-US),
- * Le suivi des femmes qui ont eu un traitement du col. **c. Résultat** : Il s'agit de savoir si la patiente a un HPV à bas risque 6-11 ou potentiellement oncogène type 16-18 qui aide à définir le risque de développer un cancer.

3.7.3.5.3 Performance : Sensibilité 96,4% ; spécificité faible 94,1%.

3.7.3.6 La colposcopie :

3.7.3.6.1 Principe :

C'est l'examen du col avec à une loupe binoculaire grossissant 10 à 20 fois après la mise en place du spéculum, badigeonnage du col à l'acide acétique à 3% puis au lugol. Elle permet de mieux voir l'épithélium pavimenteux et cylindrique, la zone de jonction, la vascularisation et la structure du conjonctif sous-jacent.

La colposcopie permet de repérer sur le col des lésions bénignes : polype, papillome, endométriose, condylomes ; des lésions atypiques : leucoplasies, mosaïques, zones ponctuées, zones blanches ou rouges, les dysplasies de haut ou de bas grade et des cancers invasifs.

3.7.3.6.2 Technique :

- Matériel : Acide acétique, lugol, colposcope

- Procédure :

La colposcopie ne nécessite aucune anesthésie mais le col doit être nettoyé avant l'examen.

Une imprégnation d'acide acétique permet de repérer les zones acidophiles suspectes. Ensuite, une imprégnation de Lugol permettra de localiser les lésions à biopsiée.

3.7.3.6.3 Résultat :

Le résultat de tout examen colposcopique doit être consigné par écrit avec un dessin daté.

Celui schématise les lésions observées et en de biopsie montre ou celle-ci est réalisée. La JPC repérée par l'IVA est dessinée en trait continue ; L'épith endocervicale normale par des hachures verticales et les zones qui blanchissent à l'IVL par des hachures transversales.

- Aspects colposcopiques normaux :

L'épithélium malpighien est lisse, rose, avec une vascularisation à peine apparente en l'absence d'atrophie ou d'inflammation. L'épithélium glandulaire est mucosécrétant, irrégulier avec des villosités ou des papilles en « grains de raisin », séparées par des cryptes ou des sillons.

- Zone de transformation anormale :

Lorsque le remaniement métaplasique est accompagné d'anomalies de structure des cellules, on parle de métaplasie atypique. Les signes sont l'acidophilie, les anomalies vasculaires, l'aspect de la surface de l'épithélium, l'absence de coloration à l'iode et la leucoplasie.

Ils constituent des images élémentaires. **d. Performance** : Sensibilité > frottis.

3.7.3.7 Biopsie dirigée au colposcope :

3.7.3.7.1 **Principe** : C'est l'examen utilisé pour faire le diag histologique précis. Indiqué en cas de frottis positif.

3.7.3.7.2 **Technique** :

- Matériel : Pince a biopsie, colposcope, lugol

- Procédure : Elle est réalisée avec une pince spéciale dite pince à biopsie du col, après épreuve au Lugol sur le col et au mieux sous repérage colposcopique. Le prélèvement est fait au niveau d'une zone iodo-négative, à la jonction entre les deux épithéliums pavimenteux et cylindrique (zone de jonction squamo-cylindrique).

c. Résultat histologique : En fonction de la hauteur de l'épithélium concerné par les anomalies cellulaires, on parlera de CIN1, CIN2, CIN3 ou de CIS (carcinome in situ).

Performance : La biopsie dirigée nous donne le diagnostic dans 90% des cas. Le stade de la lésion peut être sous-estimé si elle n'est portée sur la zone la plus anormale. Dans ce cas on fera recours à la Conisation.

3.7.4 AUTRES EXAMENS PARA-CLINIQUES

Echographie abdomino-pelvienne,

- Cystoscopie,
- Rectoscopie,
- UIV,
- Lymphographie,
- TDM abdomino-pelvienne,
- IRM abdomino-pelvienne,

Le bilan général est complété par une radiographie pulmonaire.

3.8 TRAITEMENT

3.8.1 Le traitement est fonction du stade évolutif :

Stade IA : Il se fait en tenant compte de l'envahissement en profondeur étudié sur la pièce de conisation; s'il est inférieur à 3 mm, la conisation semble suffisante ; entre 3 et 5 mm une hystérectomie simple conservant les ovaires avec prélèvement ganglionnaire sous veineux est suffisante.

Stade IB et IIA : Trois méthodes peuvent être utilisées : □ Une lymphadénectomie ilio-pelvienne.

□ La physiothérapie sans chirurgie : Curi-thérapie locale (radium ou caesium) suivie d'une radiothérapie de préférence par le cobalt.

Stade IIB et stade III : La plupart des auteurs préfèrent utiliser la radiothérapie seule ou associée à la curi-thérapie.

La place de la chirurgie n'est que palliative (dérivation urinaire par exemple).

Stade IV : Certains réalisent des exentérations pelviennes antérieures ; postérieures ou totales.

La chimiothérapie peut être associée pour accompagner la chirurgie, la radiothérapie ou dans les formes disséminées.

3.8.2 Suivi post thérapeutique

Après traitement du cancer du col, une surveillance prolongée s'impose. S'il s'agissait d'un cancer intra épithélial :

Traitement par laser, conisation ou hystérectomie totale simple, une surveillance annuelle par le test au lugol qui s'assurera de la normalité de la muqueuse vaginale est indispensable. On fera également un toucher vaginal et un toucher rectal. La moindre anomalie du test au lugol doit faire recourir à la biopsie dirigée ou à la consultation du spécialiste. Il ne faut pas oublier que l'épithélioma intra épithélial est une maladie de la muqueuse malphighienne qui peut récidiver sur la cicatrice, s'étendre à tout le vagin, voir même à la vulve. Il faudra donc examiner soigneusement le conduit vaginal et la vulve. S'il s'agissait d'un cancer invasif : La malade est revue au 3ème, 6ème, 9ème, 12ème, 18ème, 24ème, 36ème mois, puis tous les ans.

Chaque fois on note son poids, l'état général, on examine les creux sus claviculaires, le foie, on placera l'abdomen à la recherche d'un gros rein. On examinera la vulve, on lui mettra un spéculum et on fera le test de dépistage tous les ans. Le vagin sera examiné sur toutes ses faces en retirant le spéculum, puis un toucher vaginal et un toucher rectal seront faits pour apprécier la souplesse des parois et des paramètres.

Une échographie rénale sera faite au 3ème mois pour rechercher une dilatation urinaire par une urographie intra veineuse (UIV). Toute anomalie au cours de ces examens entrainera la consultation du spécialiste.

3.8.3 Evolution et Pronostic

3.8.3.1 Évolution

Le Carcinome épidermoïde naît dans la zone de jonction entre épithélium cylindrique et épithélium malpighien (jonction exocol-endocol ou JPC) où ils succèdent à une CIN3 être utilisées :

□ Traitement par la chirurgie seule, l'invasion est d'abord minime (épithélium micro invasif, qui ne dépasse pas 5 mm en profondeur) puis s'accroît. Suivant la situation de la zone de jonction au début, le cancer épidermoïde se développe vers l'exocol ou vers l'endocol (cancer « à développement exocervical» ou à «développement endocervical»).

La diffusion est d'abord locorégionale. Après le col, la tumeur envahit le tissu cellulaire pelvien (paramètres surtout) et les organes voisins (vagin, uretères et vessie particulièrement), puis elle se propage aux ganglions lymphatiques satellites (ganglions iliaques externes surtout).

Au-delà du pelvis, la diffusion se fait en général par voie lymphatique (ganglions aortiques et sus claviculaires) et moins par voie veineuse (en ordre décroissant : foie, poumons, squelettes).

Les adénocarcinomes naissent de la muqueuse cylindrique et ont en général un

développement endocervical. Ils sont souvent en cause dans les formes de la femme jeune et de pronostic redoutable. C'est souvent l'adénocarcinome qui est en cause dans les formes rapidement évolutives sur terrain immunodéprimé.

3.8.3.2 Pronostic

Outre le stade clinique, tous les facteurs influent sur le pronostic :

Volume tumoral :

Pour certains auteurs le volume tumoral est un facteur pronostique essentiel, l'envahissement ganglionnaire étant proportionnel à ce volume de plus, les tumeurs volumineuses sont souvent différenciées et de pronostic plus péjoratif.

Type histologique :

L'étendue de la tumeur a plus de valeur prédictive que le type d'histologique. L'adénocarcinome a un mauvais pronostic que le carcinome épidermoïde

Les types histologiques qui ont en général le mauvais pronostic sont le carcinome adénosquameux, l'adénocarcinome séreux et le carcinome à petites cellules. Ils sont caractérisés par des métastases péritonéales et ganglionnaires extensives et précoces.

4. METHODOLOGIE

4.1 Cadre de l'étude :

Notre travail s'est déroulé dans tous les centres de santé communautaires (CSCoM), les centres de santé de référence (CSRéf) et les hôpitaux publics du District de Bamako. Le District de Bamako est la capitale du Mali ; il est divisé en 6 communes par l'ordonnance du 18 Aout 1978 modifiée par la loi de Février 1982

4.2 Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale portant sur les données de la campagne du dépistage du cancer du col utérin sur une période de 07 ans (du 1^{er} Janvier 2016 au 31 décembre 2022) dans le district de Bamako.

4.3 Population de l'étude :

Toutes les femmes venues pour le dépistage du cancer du col utérin dans les différents CSCoM, CSRéf et les hôpitaux de Bamako.

4.4 Échantillonnage :

4.4.1 Critères d'inclusion :

Toutes les femmes d plus sexuellement actives acceptant de subir le dépistage du cancer du col utérin qui ont bénéficié la biopsie du col le résultat qui une lésion sur le col de l'utérus.

4.4.2 Critères de non inclusion :

Les femmes vierges, les femmes enceintes et les femmes en post-partum et les femmes qui n'ont pas un test IVA et IVL positif.

4.5 Déroulement :

Nous avons d'abord identifié

4.6 Collecte et saisie des données :

4.4.7.1 Collecte :

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

Un questionnaire individuel a été élaboré questionnaire dans chaque centre de dépistage, une fiche de dépistage était complétée par les agents de santé. Des informations sur les caractéristiques sociodémographiques et gynéco-obstétriques ainsi que les résultats histopathologies l'année de recrutement et la structure de provenance étaient systématiquement précisées.

Tableau II: Définition des variables étudiées

Variable	Type	Échelle de mesure	Technique de collecte
Age	Quantitative discontinue	Année à partir du dernier anniversaire	Lecture
Type de visite	Qualitative nominative	1= Dépistage 2= Autres	
Adresse	Qualitative nominative	Exemple= plateau	
Centre de dépistage	Qualitative nominative	Exemple : ADASCO, ACOOB	Lecture
Gestité	Quantitative discontinue	Nombre total de grossesse	Lecture
Jonction visible	Qualitative catégorielle	1=complètement 2= partiellement 3= pas du tout	Examen physique
Contraception	Logique	1=ooui 2=non	Lecture
Partenaire Polygame	Logique	1= oui 2= non	Lecture
DDR	Quantitative discontinue	Date des dernières règles en mois	Lecture
Lieu de dépistage		1= Cscm, 2=CSRéf, 3=Hôpital	Lecture
Biopsies	Logique	1= oui 2= non	Examen
Résultat IVA	Qualitative nominative	0=non effectué 1=négatif 2=positif 3= suspicion de cancer	
Résultat IVL	Qualitative nominative	0=non effectué 1=négatif 2=positif 3= suspicion	Examen

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

Variable	Type	Échelle de mesure	Technique de collecte
		de cancer	
Parcours	Qualitative nominative	1=resté au Cscm, 2=vu au CSRéf ou hôpital, 3=perdue de vue	Lecture
Histologie	Qualitative nominative	0=non disponible 1=normal 2=inflammation 3= atypie 4= CIN1/HPV 5 = CIN2-3 6= Carcinome 7= non concluant	Examen
Action effectuée	Qualitative nominative	1= rassuré/conseil 2= cryothérapie 3= RAD 4= électro cautérisation 5= orienter vers hôpital	Examen

4.7 Analyse des résultats :

Des statistiques descriptives ont été produites. La couverture a été calculée en utilisant les données populationnelles de système d'information sanitaire du District de Bamako actualisées pour 2022. Les prévalences populationnelles des lésions précancéreuses et cancéreuses ont été calculées en prenant les femmes dépistées comme dénominateur. Les âges moyens d'apparition des lésions selon les grades ont été produits à l'aide du module d'analyse de variance de SPSS 22.0 sur lequel les données ont été analysées

4.8 Considérations éthiques :

Les informations extraites des dossiers médicaux étaient anonymes, nulle part le nom de la patiente ne sera pas dans la base de données. La base de données du dépistage du cancer du col dans le district de Bamako a eu l'approbation du comité d'éthique de la FMOS pour son utilisation à des fins de publication scientifique

5. Résultats

5.1 Description générale de l'échantillon

Pendant la période d'étude, 563911 femmes ont été dépistées dans le district de Bamako. Parmi celles – ci, 11,7% n'étaient pas des résidents de Bamako. Le nombre total de femmes ayant bénéficié du dépisté du cancer du col et qui résidaient dans le district de Bamako était de 967.933 femmes. La variable âge n'a pas été complété pour 0,5% des femmes.

La population cible du dépistage du cancer du col dans le district de Bamako était 571.239 femmes en 2022. En cette année depuis la mise en œuvre du programme Weekend70, 459095 avaient été dépistées au moins une fois dans le district de Bamako. Globalement le taux de positivité des tests IVA/IVL a évolué de façon crescendo avec l'âge.

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

Tableau III: Indicateurs de couvertures en dépistage et de positivité des tests IVA/IVL selon l'âge

Tranches d'âge	Population de la tranche	Nombre de femmes dépistées	Couverture par âge	Tests IVA ou IVL positifs	
15 - 19 ans	144549	38341	26,52	367	0,96
20 - 29 ans	205701	183239	89,08	2609	1,42
30 - 39 ans	140377	150874	107,48	2822	1,87
40 - 49 ans	95902	75188	78,40	1991	2,65
50 - 59 ans	62544	35353	56,53	1368	3,87
60 - 69 ans	38916	11452	29,43	721	6,30
≥70 ans	27799	2988	10,75	340	11,38
Total	571239	459095			

5.2 Diagnostic des lésions

5.2.1 Lésions globales

Le taux global de dépistage pour les femmes de 20 ans et plus était de 80,37%.

Bien que les femmes de moins de 20 ans ne soient pas la cible du dépistage, elles en bénéficiaient lorsqu'elles étaient sexuellement actives surtout en cas d'antécédents d'avortement ou d'accouchement. Le taux global de dépistage tout âge confondu pendant la mise en œuvre du programme weekend70 de 2016

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

à 2022 était de 69,49%. Les taux de lésions précancéreuses et cancéreuses diagnostiquées augmentent avec l'âge jusqu'à 70 ans.

Tableau IV: Indicateurs de couverture en dépistage et de diagnostic des lésions selon l'âge

Tranches d'âge	Population de la tranche	Nombre		Taux		Taux de		
		de femmes dépistées	Biopsie	de biopsie	Précancer	précancer	Cancer	de cancer
15 - 19 ans	144549	38341	211	0,55	55	0,14	6	0,016
20 - 29 ans	205701	183239	1755	0,96	595	0,32	51	0,028
30 - 39 ans	140377	150874	2166	1,44	772	0,51	247	0,164
40 - 49 ans	95902	75188	1689	2,25	563	0,75	386	0,513
50 - 59 ans	62544	35353	1205	3,41	295	0,83	489	1,383
60 - 69 ans	38916	11452	649	5,67	96	0,84	392	3,423
≥70 ans	27799	2988	317	10,61	23	0,77	255	8,534
Total	571239	459095	7992	1,74	2399	0,52	1826	0,398

5.2.2 Types histologiques des lésions selon l'âge

5.2.2.1 Les lésions non cancéreuses

Tableau V: Fréquences relatives des lésions selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	Lésions histologiques					
	Cervicite	Lésions bénignes	CIN1	CIN2	CIN3	CIS
<20	88 (3.6)	16 (3)	40 (2.5)	14 (2.4)	1 (0,5)	0
20-29	678(27.9)	144(27)	420(26.3)	137(23.8)	31(16.7)	7(16.7)
30-39	783(32.2)	150(28.1)	513(32.2)	203(35.2)	46(24.7)	10(23.7)
40-49	493(20.3)	110(20.6)	372(23.3)	134(23.3)	46(24.7)	11(26.2)
50-59	266(10.9)	74(13.9)	186(11.7)	63(10.9)	39(21)	7(16.7)
60-69	102(4.2)	32(6)	50(3.1)	22(3.8)	17(9.2)	7(16.7)
≥70	21(0.9)	7(1.4)	14(0.9)	3(0.6)	6(3.2)	0
Total	2431	533	1595	576	186	42

NB : 76 résultats histologiques non disponibles et 48 biopsies n'ont pas été concluantes.

Prévalence des types histologiques de lésions précancéreuses dans la population de femmes dépistées

Quel que soit le type de lésions précancéreuses et quelle que soit la tranche d'âge, la prévalence est inférieure à 1% (figure N°....). Globalement, la prévalence de chaque type de lésion précancéreuse augmente jusqu'à 50 ans, ensuite elle diminue légèrement. Cette légère diminution est plus marquée pour les CIN1 et CIN2 que pour les CIN3 et carcinome in situ.

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

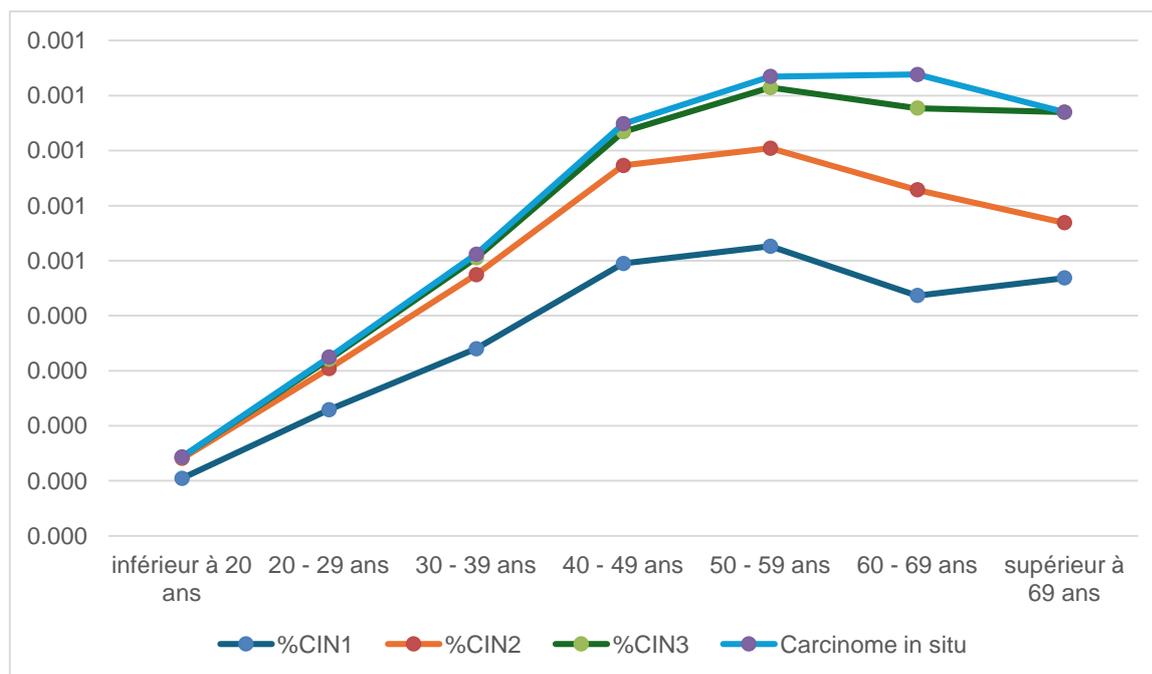


Figure 10: Prévalence en fonction de l'âge des différents types de lésions précancéreuses diagnostiquées chez les dépistées contre le cancer du col utérin dans le district de Bamako entre 2016 et 2022

5.2.2.2 Les lésions cancéreuses

Tableau VI: Fréquence des lésions cancéreuses selon l'âge

Tranche d'âge	Lésions histologiques	
	Carcinome épidermoïde	Adénocarcinome
<20	6(0.4)	0
20-29	48(2.8)	3(2.4)
30-39	227(13.4)	20(16)
40-49	372(21.9)	14(11.2)
50-59	455(26.7)	34(27.2)
60-69	358(21)	34(27.2)
≥70	235(13.8)	20(16)
Total	1701	125

Prévalence populationnelle selon les tranches d'âge des lésions cancéreuses, des lésions au moins CIN2 (CIN2+) et des lésions au moins CIN3 (CIN3+).

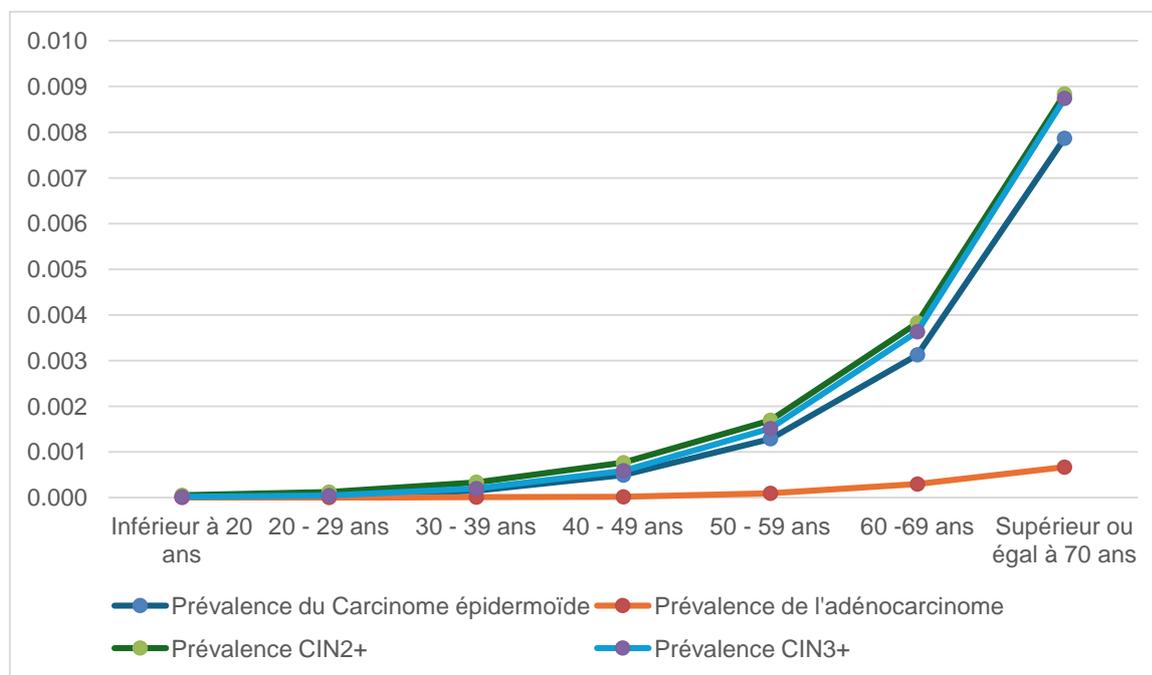


Figure 11: Prévalence des lésions de haut grade / cancéreuses du col utérin parmi les femmes dépistées dans le cadre du programme weekend70 à Bamako entre 2016 et 2022

5.3 Dynamique d'apparition des lésions

Les lésions bénignes et les lésions inflammatoires ont un âge moyen inférieur à celui des CIN1. Entre les CIN1 et le carcinome in situ, il s'écoule 6,33 ans tandis que du carcinome in situ au carcinome épidermoïde il y a 9,7 ans. Globalement du début des premières lésions dues au VPH (CIN1 / lésions à HPV) jusqu'au cancer invasif à partir de l'épithélium malpighien, il y a une moyenne de 16,03 ans.

Au cours de notre étude, du 01 Janvier 2016 au 31 Décembre 2022 ; 10 291 femmes ont été dépistés positives à IVA-IVL dans le district ce Bamako.

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

Tableau VII: Dynamique d'apparition des lésions selon l'âge

Lésions histologiques	Age en année			
	Effectif	Age moyen	Ecart-type	Age médian
Normal	679	34,38	12,27	31
Lésions bénignes du col	533	37,88	13	36
Inflammation/cervicite	2431	36,46	12	35
Atypie/CIN1/HPV	1595	36,93	11,58	36
CIN2	576	37,18	11,35	35,5
CIN3	188	43,26	13,10	42,50
Carcinome in situ	42	43,26	11,88	43
Carcinome épidermoïde	1701	52,96	13,48	53
Adénocarcinome	125	55,13	13,33	57
Total	7992	40,53	14,20	39

L'âge moyen des femmes dépistées positives était de 38,92, l'âge médian 36, écart-type 14,08 avec des extrêmes allant de 14 à 95ans.

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

Tableau VIII: Répartition des femmes ayant un test positif selon l'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
< 20 ans	367	3,6
20-29 ans	2609	25,4
30-39 ans	2822	27,4
40-49 ans	1991	19,3
50-59 ans	1368	13,3
60-69 ans	721	7
≥ 70 ans	340	3,3
Total	10291	100

NB : l'âge n'avait pas été rapporté chez 73 femmes dépistées

NB : la commune de provenance n'avait pas été renseignée chez 249 femmes dépistées soit 2,4%.

Tableau IX: Répartition des femmes dépistées positives selon la commune de provenance

Commune de provenance	Effectif	Pourcentage (%)
Commune I	1340	13
Commune II	999	9,7
Commune III	407	4
Commune IV	1842	17,9
Commune V	2186	21,2
Commune VI	1970	19,1
Autres/hors Bamako	1298	12,6
Total	10291	100

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

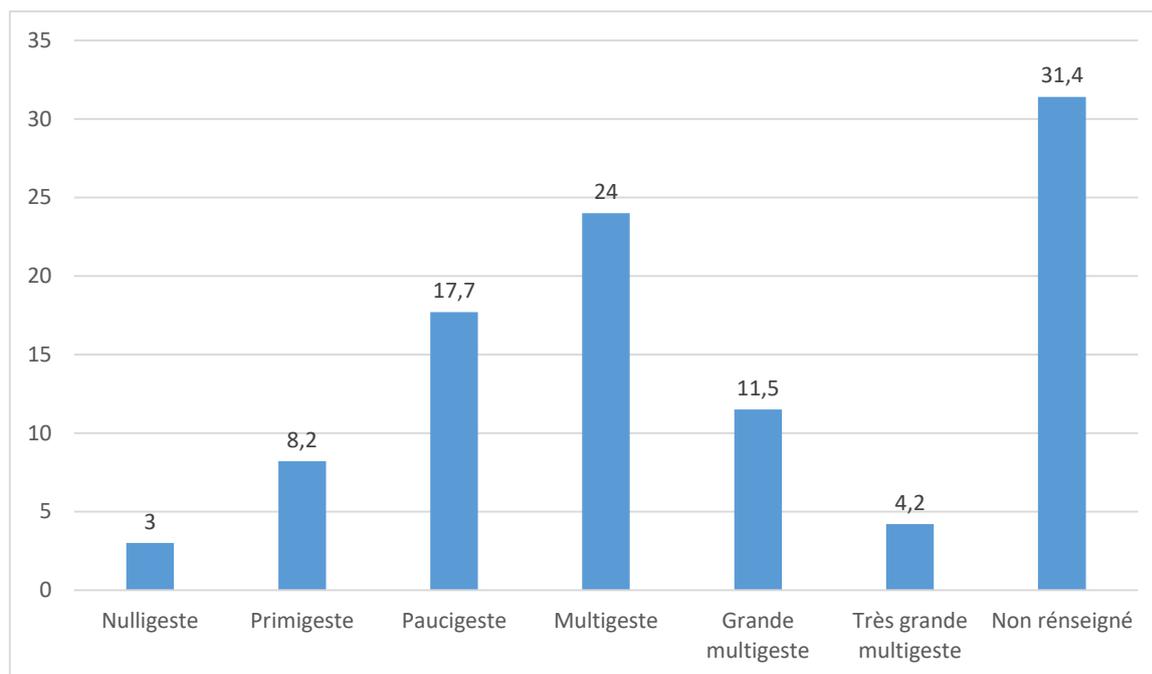


Figure 12 : Répartition des femmes dépistées positives selon la gestité

Tableau X: Répartition des femmes dépistées selon le niveau d'appartenance de la structure de dépistage dans la pyramide sanitaire

Structures	Effectif	Pourcentage (%)
Cscom	3444	33,5
Csréf	4343	42,2
Hopital	2504	24,3
Total	10291	100

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

Tableau XI: description des lésions selon les tranches d'âge

Age	Lésions histologiques									Total
	Normal	Cervicite	Lésions bénignes	CIN 1	CIN 2	CIN 3	CI S	Carcinome épidermoïde	AD K	
<20 ans	40	88	16	40	14	1	0	6	0	211
20-29	248	678	144	420	137	31	7	48	3	1755
30-39	180	783	150	513	203	46	10	227	20	2166
40-49	118	493	110	372	134	46	11	372	14	1689
50-59	63	266	74	186	63	39	7	455	34	1205
60-69	21	102	32	50	22	17	7	358	34	649
≥70	9	21	7	14	3	6	0	235	20	317
Total	679	2431	533	159	576	186	42	1701	125	7992

5

Profil comparé des lésions du col utérin selon l'âge dans le district de Bamako

Tableau XII: Prévalence des lésions selon l'âge

Tranche d'âge	Nombre total dépisté	CIN1	CIN2	CIN3	CIS	Carcinome épidermoïde	Adénocarcinome
<20	40	14	1	0	6	0	
20-29	420	137	31	7	48	3	
30-39	513	203	46	10	227	20	
40-49	372	134	46	11	372	14	
50-59	186	63	39	7	455	34	
60-69	50	22	17	7	358	34	
≥70	14	3	6	0	235	20	
Total	1595	576	186	42	1701	125	

6. Discussion :

Il s'agissait d'une étude transversale rétrospective portant sur les données de la campagne de dépistage du cancer du col utérin pour les périodes du 1^{er} Janvier 2016 au 31 décembre 2022 dans les centres de santé du district de Bamako.

Comme toute étude scientifique nous avons rencontrée certaines difficultés qui sont entre autres. Le défi le plus important était le suivi de l'itinéraire des femmes dépistées positives au niveau des centres de santé communautaire. En effet, ces structures sont en charge des activités de prévention mais ne sont pas à même d'offrir les examens de prise en charge des cas positifs. Cette insuffisance a imposé un travail minutieux, pour reconstruire cet itinéraire et avoir accès à l'information finale sur la prise en charge.

A notre connaissance ce travail est le premier du genre à rapporter des centaines de milliers de femmes dans le cadre d'un programme de dépistage du cancer du col utérin. Ce résultat est le fait non seulement de la forte mobilisation communautaire dans le cadre de la mise en œuvre du programme mais également de la gestion rigoureuse du programme sous le leadership du ministère de la santé et du développement social [92]. Ces éléments ont permis d'avoir une couverture globale en au moins une session de dépistage de plus de 70%. Cependant, le taux de couverture selon l'âge révèle une diminution importante du taux de couverture après 40 ans du fait essentiellement de considérations socio-culturelles, les femmes maliennes en préménopause ou ménopause ne souhaitant pas généralement un examen gynécologie cet âge. Ces écueils impliquent des stratégies de communications adaptées aux femmes après 40 ans mais également la promotion des tests moléculaires VPH avec possibilités d'auto-prélèvement[92,93]

Le taux global de positivité des tests d'inspection visuelle était de 02,22%. Des taux de 5,5% avaient été rapportés en Inde[94], 5,9% au Rwanda [95] et 12% dans un hôpital en Inde [96]. Ces différences entre les taux de positivité des tests

d'inspection visuelle peuvent s'expliquer en partie au moins par les variations régionales, les méthodologies empruntées, la structuration des groupes d'âge des femmes dépistées ainsi que le degré d'expérience des agents de santé qui réalisent ces tests [97,98] et la taille des échantillons étudiées [99].

Dans notre travail, il y avait une augmentation du taux de positivité des tests d'inspection visuelle avec l'âge des femmes dépistées.[100] ; avaient rapporté une observation similaire dans une étude réalisée en Inde [100].

Nous avons observé une augmentation régulière du taux de lésions de lésions précancéreuses du jeune âge jusqu'à 70, âge à partir duquel nous avons observé une légère diminution. Cette trouvaille ne corrobore pas les résultats de l'essai ATHENA rapporté par Wright et al en 2012[101]. En effet, dans leur étude il y avait plutôt un pic des lésions histologiques bas grade (CIN1) et haut grade (CIN2, CIN3 et CIS) entre 25 et 29 ans avec une diminution importante chez les femmes les âgées. Aussi, contrairement aux données du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) aux USA qui rapporte une augmentation de la fréquence du diagnostic histologique de cancer du col jusqu'à 40 ans avec une légère variation jusqu'à l'âge de 65 ans où on note un déclin minime [102] ; dans notre travail, nous avons constaté une augmentation soutenue du diagnostic du cancer du col avec un pic après 70 ans.

Globalement, le taux de CIN2+ (lésions CIN2 ou lésions plus graves) était inférieur à 1% dans notre travail. Ces constatations sont proches de celles rapportées pour le Canada qui étaient une prévalence de CIN2+ d'environ 1% [103]. Cependant, elles sont largement inférieures à ce qui est rapporté pour les USA qui étaient de 5,5% ; taux qui même après ajustement sur le biais de vérification était de 1,8% [101]. Nos trouvailles sont aussi en dessous de celles observées pour les CIN3+ dans une population de femmes noires sud-africaines qui n'avait jamais été dépistées pour le cancer du col utérin ; 1,5% [104].

Les explications possibles selon Wright TC et al[101] concernant la variabilité de la prévalence des CIN de haut grade dans la population de dépistage comprennent les différences entre profil des facteurs de risque dans différentes populations et les antécédents de dépistage chez les femmes admises pour dépistage du cancer du col, les critères anatomopathologiques utilisés pour diagnostiquer les CIN de haut grade, la qualité de l'information clinique accompagnant la fiche d'examen anatomopathologique and que le profil des anatomopathologistes.

Dynamique d'apparition des lésions :

Dans notre étude nous avons un l'intervalle de 16 ans entre l'apparition de CIN1 et la survenue du cancer. Comparé, celui de Zur Hausen et al.[10] Le passage d'une lésion précancéreuse à un cancer peut prendre 10 à 13 ans. Ceci pourrait s'expliquer par la durée de passages des lésions précancéreuses au cancer du col de l'utérus. La principale cause des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus est une infection persistante ou chronique par un ou plusieurs types de VPH à haut risque (ou oncogéniques) couramment acquise au cours des relations sexuelles.

Conclusion

Notre étude a porté sur les données de la campagne de dépistage du cancer du col utérin entre 1^{ère} Janvier 2016 et 31 décembre 2022 dans les centres de santé du district de Bamako. Les femmes dépistées positives vivaient en majorité en commune V du district de Bamako et avaient un âge moyen de 38,92 ans avec des extrêmes allant de 14 à 95 ans. L'âge moyen de la survenue des lésions précancéreuses bas grade était 36,93 ans et celui des lésions précancéreuses haut grade était entre 37,18 et 43,26 ans avec un intervalle de 16 ans entre l'apparition de CIN1 et la survenue du cancer. Nous avons aussi observé que l'âge moyen de la survenue de carcinome épidermoïde était de 52,96 ans et que l'âge moyen de survenue de l'adénocarcinome était de 55,13 ans. Il y a donc suffisamment de temps pour dépister et prendre en charge les lésions précancéreuses afin d'éviter la survenue du cancer du col invasif.

7. Recommandations :

❖ Aux autorités politico administratives et sanitaires

- Mettre en place un Programme National de Lutte Contre le Cancer du col
- Rendre la prise en charge du cancer du col de l'utérus gratuit au Mali
- Recrutement et formation continue du personnel médical
- Intégrer vaccination contre HPV au programme élargi de vaccination.

❖ Aux prestataires des services

- Faire du dépistage du cancer du col de l'utérus une routine.
- Etablir un protocole de prise en charge de ce fléau
- Remplir correctement les fiches de dépistage, les registres et les dossiers et des archives

❖ A la population cible

- Fréquenter les centres de santé
- Respecter les rendez-vous.
- Tenir bien les documents du dépistage qui leur sont remis.

8. Références bibliographiques

1. Kodio A. Prevalence de l'infection a Papillomavirus et des lésions précancéreuses du col de l'uterus à sikasso [Internet] [PhD Thesis]. USTTB; 2020 [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://library.adhl.africa/handle/123456789/13621>
2. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *The lancet*. 2007;370(9590):890-907.
3. Cancer Today [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>
4. Ndiaga D. BILAN DE DEPISTAGE DES PATHOLOGIES CERVICALES PAR FROTTIS CERVICO-UTERIN A L'HÔPITAL ARISTIFDE LE DANTEC DE DAKAR EN 2016. *Rev Afr Malgache Rech Sci Santé* [Internet]. 2023 [cité 2 avr 2024];3(2). Disponible sur: <http://publication.lecomes.org/index.php/sante/article/view/29085>
5. Deng H, et al. HPV16-immortalized cells from human transformation zone and endocervix are more dysplastic than ectocervical cells in organotypic culture. *Sci Rep*. 2018;8(1):15402.
6. Atuhairwe S, et al. Urologic complications among women with advanced cervical cancer at a tertiary referral hospital in Uganda. *Int J Gynecol Obstet*. 2011;115(3):282-4.
7. Rakotomahenina H, et al. Epidémiologie, prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. [Httpswww-Em-Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitesgy00-57562](https://www-em-prem-comdocadisups-tlsefrdatatraitesgy00-57562) Internet. 2016;16.
8. Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403.

9. Guida F, et al. Global and regional estimates of orphans attributed to maternal cancer mortality in 2020. *Nat Med.* 2022;28(12):2563-72.
10. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):342-50.
11. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102(5):3-8.
12. Stanley MA, et al. Host responses to infection with human papillomavirus. *Hum Papillomavirus.* 2014;45:58-74.
13. Walboomers J, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* sept 1999;189(1):12-9.
14. Rakotomahenina H , et al. Epidémiologie, prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. [Httpswww-Em-Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitesgy00-57562](https://www-em-prem-comdocadisups-tlsefrdatatraitesgy00-57562) Internet. 2016;16.
15. Hopkins MP, et al. Prognostic factors in advanced stage squamous cell cancer of the cervix. *Cancer.* 15 oct 1993;72(8):2389-93.
16. Ribeiro AA, et al. HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. *Infect Agent Cancer.* déc 2015;10(1):16.
17. Cancer IC of ES of C. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(4):1060-9.

18. Plummer M, et al. On behalf of the International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer*. juin 2012;130(11):2638-44.
19. Burkett BJ, et al. The relationship between contraceptives, sexual practices, and cervical human papillomavirus infection among a college population. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(11):1295-302.
20. Berraho M, et al. Sociodemographic factors and delay in the diagnosis of cervical cancer in Morocco. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2012 [cité 2 avr 2024];12(1). Disponible sur: <https://www.ajol.info/index.php/pamj/article/view/82003>
21. Pett M, et al. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *J Pathol*. août 2007;212(4):356-67.
22. Cullen AP, et al. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm. *J Virol*. févr 1991;65(2):606-12.
23. Benedetti-Panici P, et al. Early cervical carcinoma: The natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer*. 15 mai 2000;88(10):2267-74.
24. Marth C, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:iv72-83.
25. Plummer M, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control*. nov 2003;14(9):805-14.

26. Castellsagué X, et al. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *JNCI Monogr.* 2003;2003(31):20-8.
27. Syrjänen K, et al. Smoking is an independent risk factor for oncogenic human papillomavirus (HPV) infections but not for high-grade CIN. *Eur J Epidemiol.* oct 2007;22(10):723-35.
28. Harris TG, et al. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Epidemiol.* 2004;159(9):834-42.
29. Collins S, et al. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. *Eur J Cancer.* 2010;46(2):405-11.
30. Humans IWG on the E of CR to, Organization WH, Cancer IA for R on. Tobacco smoke and involuntary smoking [Internet]. Iarc; 2004 [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://books.google.com/books?hl=fr&lr=&id=05OhSMMcAXIC&oi=fnd&pg=PA1&dq=.+Tobacco+smoke+and+involuntary+smoking.+IARC+monographs+on+the+evaluation+of+carcinogenic+risk+to+humans++World+Health+Organization,+International+Agency+for+Research+on+Cancer+83:1-1438&ots=K4PSKAUCQ6&sig=WjPIQ5V-MZvEMvxrsxG7qj4c3kc>
31. Gunnell AS, et al. Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 in cervical cancer in situ development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2141-7.
32. Roura E, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort: Smoking and cervical cancer in EPIC. *Int J Cancer.* 15 juill 2014;135(2):453-66.

33. Luhn P, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;128(2):265-70.
34. Stelzle D, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health.* 2021;9(2):e161-9.
35. Dugué PA, et al. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* janv 2013;13(1):29-42.
36. Allemani C, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The lancet.* 2015;385(9972):977-1010.
37. Castellsagué X, et al. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002;89(2):191-9.
38. Increased Risk of High-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Invasive Cervical Cancer among African Women with Human Immunodeficiency Virus Type 1 and 2 Infections | *The Journal of Infectious Diseases* | Oxford Academic [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jid/article/188/4/555/874265>
39. Holmes RS, et al. HIV infection as a risk factor for cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia in Senegal. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(9):2442-6.
40. De Vuyst H, et al. Distribution of human papillomavirus in a family planning population in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Dis.* 2003;30(2):137-42.

41. Sun XW, et al. Human Papillomavirus Infection in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *J Low Genit Tract Dis.* avr 1998;2(2):106.
42. Moreno V, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet.* 2002;359(9312):1085-92.
43. Muñoz N, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet.* 2002;359(9312):1093-101.
44. Muñoz N, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet.* 2002;359(9312):1093-101.
45. Solomon D, et al. The Bethesda System for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes [Internet]. Springer Science & Business Media; 2004 [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://books.google.com/books?hl=fr&lr=&id=sRf5RHRSQmUC&oi=fnd&pg=PR5&dq=48.%09Nayar+R+WD,+editors.+The+Bethesda+system+for+reporting+cervical+cytology:+definitions,+criteria,+and+explanatory+notes.+3rd+ed+Cham:+Springer%3B+.+2015&ots=imBmSX15Ig&sig=cyztKHWPVQ2twECIAPK6z9qLUAE>
46. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology | *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur:

<https://meridian.allenpress.com/aplm/article/136/10/1266/133088/The-Lower-Anogenital-Squamous-Terminology>

47. Carcangiu ML, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs. International Agency for Research on Cancer; 2014.
48. Doorbar J, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30:F55-70.
49. Thomison III J, et al. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Hum Pathol*. 2008;39(2):154-66.
50. Doorbar J. Model systems of human papillomavirus-associated disease. *J Pathol*. janv 2016;238(2):166-79.
51. McCluggage WG, et al. Inter- and intra-observer variation in the histopathological reporting of cervical squamous intraepithelial lesion using a modified Bethesda grading system. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. févr 1998;105(2):206-10.
52. Carreon JD, et al. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(4):441-6.
53. Castle PE, et al. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(5):805-15.
54. Galgano MT, et al. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(8):1077-87.

55. Group TALTSA. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1393-400.
56. Vizcaino AP, et al. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer.* 1 mai 2000;86(3):429-35.
57. Walboomers JMM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* sept 1999;189(1):12-9.
58. de Sanjose S, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1048-56.
59. Brinck U, et al. Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of three cases and a review of its classification. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19(3):231-5.
60. Koenig C, et al. Papillary squamotransitional cell carcinoma of the cervix: a report of 32 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(8):915-21.
61. Zbroch T, et al. Verrucous carcinoma of the cervix—diagnostic and therapeutic difficulties with regards to HPV status. Case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(2):227-30.
62. Karangi ML, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs. WHO Classif Tumours 4th Ed Kurman RJ Carcangui ML Herrington CS Young RH Eds Lyon Agency Res Cancer. 2014;121-67.
63. Grayson W, et al. A reappraisal of “basaloid carcinoma” of the cervix, and the differential diagnosis of basaloid cervical neoplasms. *Adv Anat Pathol.* 2002;9(5):290-300.

64. Martorell MA, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 4 cases not associated with Epstein-Barr virus, human papillomavirus, or simian virus 40. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(12):1501-5.
65. Chao A, et al. Does Epstein-Barr virus play a role in lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix? *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(3):279-85.
66. Noel JC, et al. Evidence of human papilloma virus infection but lack of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinoma of uterine cervix: report of two cases and review of the literature. *Hum Pathol.* 2001;32(1):135-8.
67. Zaino RJ, et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix a gynecologic oncology group study. *Cancer.* 1 avr 1992;69(7):1750-8.
68. Edition S, et al. *AJCC cancer staging manual.* AJCC Cancer Staging Man. 2017;
69. Andersson S, et al. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur J Cancer.* 2001;37(2):246-50.
70. An HJ, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in various histological subtypes of cervical adenocarcinoma: a population-based study. *Mod Pathol.* 2005;18(4):528-34.
71. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases - ScienceDirect [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893395222035220>

72. Biscotti CV, et al. Apoptotic bodies: a consistent morphologic feature of endocervical adenocarcinoma in situ. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(4):434-9.
73. Park JJ, et al. Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia? *Am J Surg Pathol.* 2000;24(10):1414-9.
74. Lastra RR, et al. Invasive stratified mucin-producing carcinoma and stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): 15 cases presenting a spectrum of cervical neoplasia with description of a distinctive variant of invasive adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):262-9.
75. Mikami Y, et al. Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions: a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and 'adenoma malignum'. *Mod Pathol.* 2004;17(8):962-72.
76. Kawauchi S, et al. Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma?: a comparative molecular-genetic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(12):1807-15.
77. Negri G, et al. p16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(2):187-93.
78. Cameron RI, et al. Immunohistochemical staining with MIB1, bcl2 and p16 assists in the distinction of cervical glandular intraepithelial neoplasia from tubo-endometrial metaplasia, endometriosis and microglandular hyperplasia. *Histopathology.* oct 2002;41(4):313-21.

79. Talia KL, et al. HPV-negative gastric type adenocarcinoma in situ of the cervix: a spectrum of rare lesions exhibiting gastric and intestinal differentiation. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(8):1023-33.
80. Wang SS, et al. Validation of p16INK4a as a marker of oncogenic human papillomavirus infection in cervical biopsies from a population-based cohort in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(8):1355-60.
81. Baalbergen A, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2004;92(1):262-7.
82. McCluggage WG, et al. Intestinal-type cervical adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma exhibit a partial enteric immunophenotype with consistent expression of CDX2. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(1):92-100.
83. Balç S, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of the cervix: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29(2):181-4.
84. McCluggage WG. Recent developments in non-HPV-related adenocarcinomas of the lower female genital tract and their precursors. *Adv Anat Pathol*. 2016;23(1):58-69.
85. Gilks CB, et al. Adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma) of the uterine cervix: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 26 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(9):717-29.
86. Jenne DE, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threoninekinase. *Nat Genet*. 1998;18(1):38-43.
87. 94. Kuragaki C, et al. Mutations in the STK11 gene characterize minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix. *Lab Invest*. 2003;83(1):35-45 - Recherche Google [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur:

<https://www.google.ml/search?tbm=bks&hl=fr&q=94.%09Kuragaki+C%2C+Enomoto+T%2C+Ueno+Y%2C+et+al.+Mutations+in+the+STK11+gene+characterize+minimal+deviation+adenocarcinoma+of+the+uterine+cervix.+Lab+Invest.+2003%3B83%281%29%3A35-45>

88. Jones MW, et al. Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 24 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12(1):1-7.
89. Hanselaar A, et al. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix: An update of the Central Netherlands Registry showing twin age incidence peaks. *Cancer.* 1 juin 1997;79(11):2229-36.
90. Zhou C, et al. Papillary serous carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(1):113-20.
91. Ferry JA, et al. Mesonephric remnants, hyperplasia, and neoplasia in the uterine cervix: a study of 49 cases. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(12):1100-11.
92. Tégoué I, et al. A population-based combination strategy to improve the cervical cancer screening coverage rate in Bamako, Mali. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(4):794-801.
93. Ullrich A, et al. Gynecologic oncology on the global health agenda: a wake-up call. *Gynecol Oncol.* 2021;161(2):336-8.
94. Arun R, et al. Cross-sectional study on visual inspection with acetic acid and pap smear positivity rates according to sociodemographic factors among rural married women of Bareilly (Uttar Pradesh). *Indian J Community Med.* 2018;43(2):86-9.
95. Makuza JD, et al. Prevalence and risk factors for cervical cancer and pre-cancerous lesions in Rwanda. *Pan Afr Med J [Internet].* 2015 [cité 3 avr

2024];22(1). Disponible sur:

<https://www.ajol.info/index.php/pamj/article/view/132224>

96. Hegde D, et al. Diagnostic value of acetic acid comparing with conventional Pap smear in the detection of colposcopic biopsy-proved CIN. *J Cancer Res Ther.* 2011;7(4):454-8.
97. TEGUETE I., et al. - Google Scholar [Internet]. [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=TEGUETE+I.%2C+TRAORE+Y.%2C+MOUNKORO+N.%2C+DOLO+T.%2C+SISSO+K+A.+%2C+FOMBA+A.%2C+DJIRE+M.%2C+TRAORE+CB.%2C+K+AMATE+B.%2C+KE%3%8FTA+B.%2C.+SOUMARE+MD%2C+TOURE+M.%2C+TRAORE+M.%2C+BAYO+S.%2C+DOLO+A.+D%3%A9+pistage+du+cancer+du+col+ut%3%A9rin+au+Mali+%3A+huit+ann%3%A9es+d%2E%80%99exp%3%A9rience+et+perspectives.+Journal+de+la+SAGO%2C+2008%2C+vol.9%2C+n%2B02%2C+p.16-21&btnG=
98. Parashari A, et al. Reasons for variation in sensitivity and specificity of visual inspection with acetic acid (VIA) for the detection of pre-cancer and cancer lesions of uterine cervix. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(12):7761-2.
99. Deksissa ZM, et al. Prevalence and factors associated with VIA positive result among clients screened at Family Guidance Association of Ethiopia, south west area office, Jimma model clinic, Jimma, Ethiopia 2013: a cross-sectional study. *BMC Res Notes.* déc 2015;8(1):618.
100. Bhattacharyya AK, et al. Comparative study between pap smear and visual inspection with acetic acid (via) in screening of CIN and early cervical cancer. *J -Life Health.* 2015;6(2):53-8.

101. Wright Jr TC, et al. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):46-e1.
102. Wang SS, et al. Validation of p16INK4a as a marker of oncogenic human papillomavirus infection in cervical biopsies from a population-based cohort in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(8):1355-60.
103. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa071430>
104. Denny L, et al. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *Jama.* 2005;294(17):2173-81.