

Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE

TITRE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

N°

Contribution à la lutte contre le cancer du col de
TITRE

l'utérus par le dépistage et la prise en charge des
lésions pré- cancéreuses (C.s.r.ef CIV de 2016 à 2020)
THESE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 19/11 /2024 devant le jury de la Faculté de Médecine et
d'Odonto-Stomatologie de Bamako (FMOS)

Mme. Bibata DEMBELE

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'État).

JURY

Président : M. Tioukani THERA, Professeur

Membre : M. Sirama DIARRA *Gynécologue/obstétricien*

Co-directeur : M. Mamadou SIMA *Maitre-Assistant*

Directeur : M. Cheick Bougadari TRAORE *Professeur*

DÉDICACES

A ALLAH Le Tout Puissant et Miséricordieux. Par Ta bonté et Ta grâce, je te remercie de m'avoir assisté tout au long de ma vie. Je te prie Seigneur d'accepter ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance et de ma foi. Louange et Gloire à Toi, merci de m'avoir animé d'une vie et d'une santé nécessaire pour mener à bout ce modeste travail, qui signe le couronnement de tant d'année de dur labeur à la FMOS.

A mon père N'go dit Dramane DEMBELE,

Cher papa, grâce à toi, j'ai appris le sens de l'honneur, la dignité, la tolérance, la probité, le respect de soi et des autres, la rigueur et la loyauté. Tu m'as toujours dit « *ma fille, je n'ai pas eu la chance d'aller loin à l'école, mais rappelle-toi d'où tu viens* ». Papa, ton soutien moral, affectif et matériel ne m'a jamais fait défaut. Je te suis reconnaissant pour la confiance que tu as placée à ma modeste personne depuis le début de mon cycle. Merci papa ! Pour ce que tu as fait pour moi. Je resterai toujours un enfant digne de toi et je me souviendrai toujours de tes sages conseils.

Ma mère : Napouno dit Salimata DEMBELE,

Femme exemplaire, courageuse et dévouée pour le travail bien fait, tu nous as inculqué les règles de la bonne conduite, de la dignité, du respect de l'être humain et de la sagesse. Tu t'es toujours privée de tout pour que nous n'enviions personne. Tu nous as entouré d'une attention et d'une affection qui nous ont toujours apporté réconfort et consolation. Tu as toujours su répondre à notre appel dans les moments difficiles. Même si je n'ai pas été tout le temps à tes côtés, tu n'as jamais cessé de te soucier de notre avenir grâce à tes multiples conseils et tes bénédictions. Que Dieu le tout puissant t'accorde longue vie, bonne santé et qu'il nous donne la santé et les moyens nécessaires pour que nous puissions toujours nous battre pour toi dans la vie. Amen!

Mes frères et sœurs : Fatoumata, Aissata, Mohamed, Broulaye, Aboubacar Sidiki,

Mes chers, la fraternité est de ce qui est de plus cher, soyons et restons unis dans la vie. En reconnaissance du soutien fraternel, courage et persévérance

dans la voie tracée par les parents. Seul le travail bien fait est souverain pour éviter l'humiliation et vaincre l'adversité. Puisse la sincérité avec laquelle nous sommes aidés demeurer inébranlable.

Puisse le Tout Puissant nous donner longue vie et bonne santé

A mon mari : Dr SANOU Issa

Prince Charment, saches qu'en toi j'ai trouvé les qualités recherchées en un homme. Ta patience, ta simplicité, ta piété ont fait naître en moi un amour infini. Je prie Le Tout Puissant pour qu'il fortifie notre amour, qu'il soit au contrôle de notre vie au quotidien. Mon cœur, une fois de plus merci pour ton soutien indéfectif car ce travail est aussi le tien.

A mes cousines et cousins,

De crainte d'en oublier, je n'ai pas cité de noms. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous en serais toujours reconnaissant. Je vous souhaite plein de succès dans vos différentes entreprises.

A mes enseignants du primaire, du secondaire et à tous mes maîtres de la Faculté de Médecine et d'Odontomatologie de Bamako. Je suis fier d'avoir été votre élève, votre étudiant. Trouvez dans ce travail cher Maître, le témoignage de ma profonde gratitude et ma reconnaissance éternelle pour la qualité de l'enseignement dont j'ai bénéficié.

REMERCIEMENTS

Au personnel du service Gynécologie-Obstétrique :

A mes chers maîtres : Dr SAYE Amaguiré, Dr DIARRA Déssé, Dr DIARRA Sirama, Dr DEMBELE Bréhima,

Mes chers maîtres les mots me manquent pour vous témoigner toute ma gratitude. Grâce à vous, j'ai acquis la base de la gynécologie, vos conseils, vos staffs et cours d'enseignements m'ont été d'un apport inestimable. Merci pour la qualité de l'enseignement reçu.

A mes Tantes sages-femmes,

De crainte d'en oublier, je n'ai pas cité les noms. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi pendant mon séjour au service. Je vous en serais toujours reconnaissant. Qu'Allah vous gratifie et vous donne longue vie.

Aux internes et aux D.E.S

C'est le lieu pour moi de vous témoigner toute ma gratitude, pour la bonne collaboration au service. Ça été un réel plaisir de travailler avec chacun de vous. Je vous souhaite plein de succès dans vos futurs projets.

A tous les autres travailleurs du service (infirmier(e)s et aux techniciens de surface),

Merci pour les merveilleux moments passés ensemble, qu'Allah dans sa miséricorde vous met la baraka dans tous vos projets.

A la famille SANOU, KONE et SARRA à Niamana merci pour le soutien morale et financier. Je vous en serais toujours reconnaissant. Qu'Allah vous gratifie et vous donne longue vie.

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin de quelques manières que ce soit, pour la réalisation de ce travail, de façon désintéressée; sincère et gratuite.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre maitre et présent du jury

Pr THERA Tioukani Augustin

- Chef de service de Gynécologie Obstétrique au CHU du point G ;
- Maître de Conférences Agrégé en Gynécologie Obstétrique ;
- Ancien Faisant Fonction d'Interne des hôpitaux de Lyon (France)
- Diplôme d'Etude Universitaire en Thérapeutique de la Stérilité-Université Paris IX (France)
- Diplôme Européen d'Endoscopie Opératoire en Gynécologie : Université d'Auvergne, Clément Ferrant(France)
- Diplôme Inter Universitaire d'Echographie Gynécologique et Obstétricale : Université Paris Descartes
- Membre de société africaine et française de Gynécologie Obstétrique
- Président de la commission médicale au CHU du point G

Cher maitre,

Nous avons été très touchés par votre sens de l'accueil, votre modestie et votre simplicité qui font de vous une personnalité remarquable malgré vos multiples occupations, vous nous faites honneur en présidant ce jury

Permettez-nous, cher maitre, d'exprimer nos vifs remerciements à votre égard.

A notre maître et juge

Docteur Sirama DIARRA

- Gynécologue-Obstétricien au centre de santé de référence de la commune CIV
- Gynécologue-Obstétricien-Chercheur
- Titulaire du D.U d'échographie en Gynécologie-Obstétrique
- Titulaire du D.U de Capa-Seno
- Membre de la SOMAGO
- Praticien hospitalier

Cher Maître

Nous avons été profondément impressionnés par votre disponibilité et simplicité.

Votre sens élevé du travail bien fait et votre courage font de vous un maître admiré. Il y a peu de mot pour traduire l'expression de nos sentiments à votre égard et notre reconnaissance infinie.

Trouvez ici cher maître, l'expression de nos profonds respects.

A notre maître et co-directeur de thèse

Pr Mamadou SIMA

- Gynécologue-Obstétricien ;
- Maître de conférences à la faculté de médecine et d'Odontostomatologie ;
- Praticien hospitalier au service de Gynécologie Obstétrique du CHU du Point G.

Cher maître,

Nous sommes très heureux de votre présence dans ce jury. Vous avez accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre abord facile et votre objectivité ont largement contribué à renforcer la qualité de ce travail. Ce qui nous permet d'apprécier la grandeur de votre personnalité. Permettez-nous cher maître de vous exprimer nos sincères remerciements et nos sentiments respectueux.

A notre maitre et directeur de thèse

Pr Cheick Bougadari TRAORE,

- Professeur titulaire en Anatomie et cytologie pathologiques à la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS) ;
- Chef du département d'Enseignement et de recherche (D.E.R) des sciences fondamentales à la FMOS ;
- Chef du service du laboratoire d'Anatomie et cytologie pathologique du C.H.U du Point G ;
- Chercheur et praticien hospitalier au C.H.U du Point G ;
- Collaborateur du registre national des cancers et du projet de dépistage du cancer du col de l'utérus au Mali.
- Président de la Société Malienne de Pathologie (SMP)

Cher Maître

Vous nous avez fait un grand honneur en nous acceptant dans votre service et cela, avec la plus grande amabilité qui soit. Soyez-en remercié. Votre simplicité, votre générosité, votre culture scientifique et votre ouverture envers les étudiants, font de vous un homme remarquable et un professeur exemplaire. Veuillez agréer honorable maître, l'assurance de notre profonde reconnaissance.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE : Antigène Carcino Embryogène

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ATP : Adénosine Triphosphate

BPV : Virus Papilloma Bovin

CIN : Cervical Intraépithélial Néoplasia

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CIS : Carcinome In Situ

CHUGT : Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré

CSRef : Centre de Santé de Référence

EGD : Dysplasie Glandulaire Endocervicale

FDA : Food and Drug Administration

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

HPV : Human Papilloma virus

IC : Intervalle de Confiance

IST : Infections Sexuellement Transmissibles

IVA : Inspection Visuelle du col après application d'Acide acétique

IVL : Inspection Visuelle du col après application du Lugol

JPC : Jonction Pavimento- Cylindrique

LIEBG : Lésion Intraépithéliale de Bas Grade

LIEHG : Lésion Intraépithéliale de Haut Grade

MHC : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

MIP : Maladie Inflammatoire Pelvienne

OMS : Organisation Mondiale de la Sante

ONG : Organisme Non Gouvernemental

OR : Odd Ratio

PNLCC : Programme National de Lutte Contre le Cancer

RAD : Résection à l'Anse Diathermique

SGO : Society of Gynecological Oncologists

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VLP : Pseudo particules virales

SMP: Société Malienne de Pathologiste

ZR : Zone de Remaniement

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe frontale de l'appareil génitale féminin	4
Figure 2 : Col de nullipare avec un orifice punctiforme	5
Figure 3 : Col de multipare présentant un aspect en fente transversale.....	6
Figure 4 : Différentes couches d'un épithélium malpighien normal.....	7
Figure 5 : Cellules cylindriques d'un épithélium endocervical normal.....	8
Figure 6 : Aspects normaux macroscopique (A) et histologique (B) de la JPC	9
Figure 7 : Cycle de vie du HPV.....	16
Figure 8 : Lésion intraépithéliale de bas grade.....	22
Figure 9 : Lésion intraépithéliale de bas grade.....	23
Figure 10 : Lésions intraépithéliale de haut grade.....	24
Figure 11 : Lésion intraépithéliale de haut grade.....	25
Figure 12 : Les carcinomes épidermoïdes micro-invasifs comme épithéliums néoplasiques (carcinomes in situ).....	27
Figure 13 : Cellules polygonales disposées dans des manteaux ou des nids avec la présence de ponts intercellulaires.....	28
Figure 14 : Représentation graphique d'une kératinisation individuelle, mais pas la formation de perles cornéennes.....	29
Figure 15 : néoplasie glandulaire intraépithéliale cervicale à haut risque.....	32
Figure 16 : Adénocarcinome endocervicale de type habituel.....	34

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Situation du personnel.....	46
Tableau II : répartition des patients selon la tranche d'âge	49
Tableau III : répartition des femmes selon la gestité.....	51
Tableau IV : répartition des femmes selon la parité.....	51
Tableau VI : répartition des femmes selon le résultat du test IVA/IVL.....	53
Tableau VII : Répartition des femmes selon la biopsie	53
Tableau VIII : répartition des femmes selon le résultat de l'histologie	54
Tableau IX : répartition des femmes selon les actions effectuées.....	54
Tableau X : contrôle ou suivi à 6 mois.....	55
Tableau XI : répartition selon le diagnostic histologique et l'âge	55
Tableau XII : répartition selon le diagnostic histologique et le statut matrimonial.....	56
Tableau XIII : répartition selon le diagnostic histologique et la gestité.....	56
Tableau XIV : répartition selon le diagnostic histologique et parité.....	57

Table des matières

INTRODUCTION	1
I. OBJECTIFS.....	3
I.1Objectif général.....	3
I.2Objectifs spécifiques.....	3
II. GENERALITES.....	4
II.1 Rappels anatomique et histologique.....	4
II.2 Epidémiologie du cancer du col utérin.....	9
II.3 Histopathologie cervicale	20
II.4 Evolution des terminologies des lésions intraépithéliales malpighiennes	20
II.5 Prévention du cancer du col utérin.....	36
III. METHODOLOGIE.....	44
III.1 Cadre et lieu d'étude	44
III.2 Type d'étude	47
III.3 Période d'étude	47
III.4 Population d'étude.....	47
III.5 Critères d'inclusion.....	47
III.6 Critères de non inclusion.....	47
III.7 Saisie et analyse des données.....	47
III.8 Aspects éthiques.....	48
V. RESULTATS	49
V.1 Etude descriptive	49
V.2 Etude analytique	55
VI. COMMENTAIRE ET DISCUSSION	58

VI.1	Aspects sociodémographiques.....	58
VI.2	Tests visuels IVA /IVL.....	60
VI.3	Histologie.....	60
VI.4	Facteurs de risques des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.....	61
VI.5	Traitement et suivi.....	61
CONCLUSION.....		62
RECOMMANDATIONS.....		63
REFERENCES.....		65
FICHE D'ENQUETE.....		68
FICHE SIGNALETIQUE.....		70

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est un problème majeur de santé publique.

C'est le 9ème cancer dans le monde et le 4ème de la femme, alors qu'il occupe la 2ème place chez la femme dans les pays en développements.

En 2020, le nombre de nouveaux cas dans le monde a été estimé à 604127 cas et plus de 341831 cas de décès ont été enregistrés [1].

En Afrique subsaharienne, le cancer du col utérin représente 22,5% de tous les cas de cancer chez les femmes.

La majorité des femmes qui développent un cancer du col utérin vivent dans des zones rurales [2]. Plusieurs facteurs de risque importants du cancer du col de l'utérus sont fréquents dans les pays d'Afrique subsaharienne, notamment les infections persistantes au «*human papillom virus (HPV)*» et le VIH / Sida, qui est endémique dans cette région. Les autres facteurs de risque incluent l'âge précoce du premier rapport sexuel (< 20 ans), la multiplicité des partenaires sexuels, le tabagisme, l'utilisation de la pilule contraceptive orale pendant plus de 5 ans, les antécédents de cancer du col de l'utérus dans la famille, la parité élevée (plus de 3 grossesses à terme), et l'immunodépression due à la malnutrition ou à d'autres maladies systémiques. Par ailleurs, dans les régions d'Afrique, les programmes de dépistage basés sur la cytologie et / ou le typage ADN du HPV dépassent généralement la capacité de nombreux services de santé. Ainsi, les tests visuels tels que l'inspection visuelle du col de l'utérus après application de l'acide acétique (IVA) ou de Lugol (IVL) permet de mettre en évidence les anomalies cervicales à l'œil nu. Il est actuellement admis que l'IVA peut être aussi performante, voire meilleure que la cytologie cervicale, dans l'identification des lésions précancéreuses [2].

Au Mali près de la moitié des cancers du col utérin ne sont pas diagnostiqués ou sont déjà incurables au moment de leur diagnostic [3].

Et ceci est regrettable pour un organe aussi accessible à l'exploration et au traitement. Le dépistage par la méthode visuelle a démarré au Mali en 2001.

Toutefois, la couverture en dépistage était moins de 15% en 2010. C'est dans cette logique qu'un programme de dépistage gratuit « weekend70 » en partenariat avec l'amicale des femmes d'Orange Mali a été mis en place en 2016 pour une durée de 3 ans dont l'objectif principal est de dépister 70% des femmes de Bamako.

La phase 1 de ce programme couvre la période de juillet 2016 au 31 décembre 2017 et a permis d'avoir un échantillon statistiquement représentatif de la population étudiée [3].

C'est dans le but de faire un bilan de ces activités de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus par les tests visuels IVA/IVL au CSRéf CIV que nous avons initié cette étude :

I. OBJECTIFS

I.1 Objectif général

Faire le bilan des activités de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus par les tests visuels IVA et IVL au Centre de Santé de Référence de la Commune IV.

I.2 Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence des lésions précancéreuses du col de l'utérus ;
- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patientes ;
- Identifier les facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.
- Décrire les techniques de prise en charge de ces lésions et le suivi.

II. GENERALITES

II.1 Rappels anatomique et histologique

II.1.1 Rappel anatomique

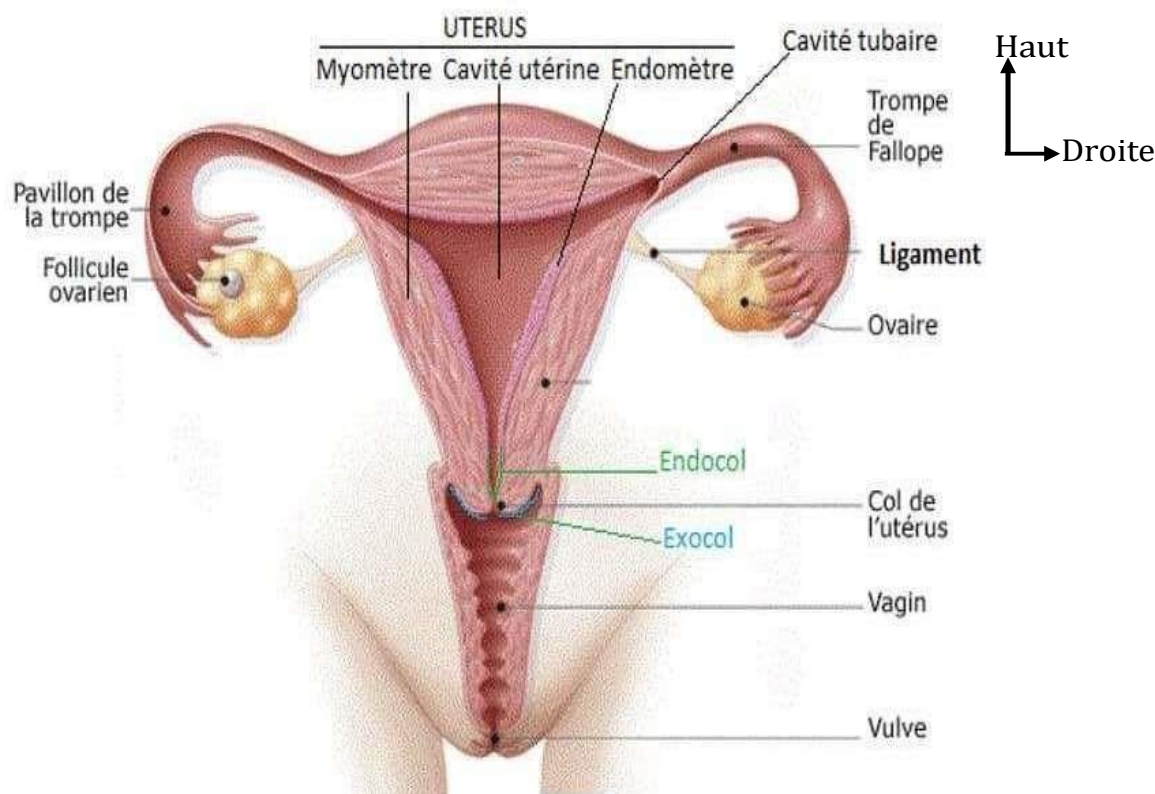


Figure 1 : Coupe frontale de l'appareil génitale féminin [4].

Le col est la portion fibromusculaire basse de l'utérus. Il comprend une partie supérieure, appelée partie supra-vaginale, située au-dessus du vagin ; une partie inférieure, appelée portion vaginale qui s'ouvre dans le vagin, par l'orifice cervical externe et, communique avec le corps utérin au niveau de l'orifice cervical interne. Le col mesure 3 à 4 cm de longueur et 2,5 à 3,5 cm de diamètre, il est de forme conique ou cylindrique. Il évolue au cours de la vie. Ses dimensions et sa forme varient en fonction de l'âge, de la parité et, du statut hormonal de la femme [5].

Chez la nullipare, il est arrondi et, l'orifice externe apparaît sous l'aspect d'une petite ouverture circulaire (Figure 2).

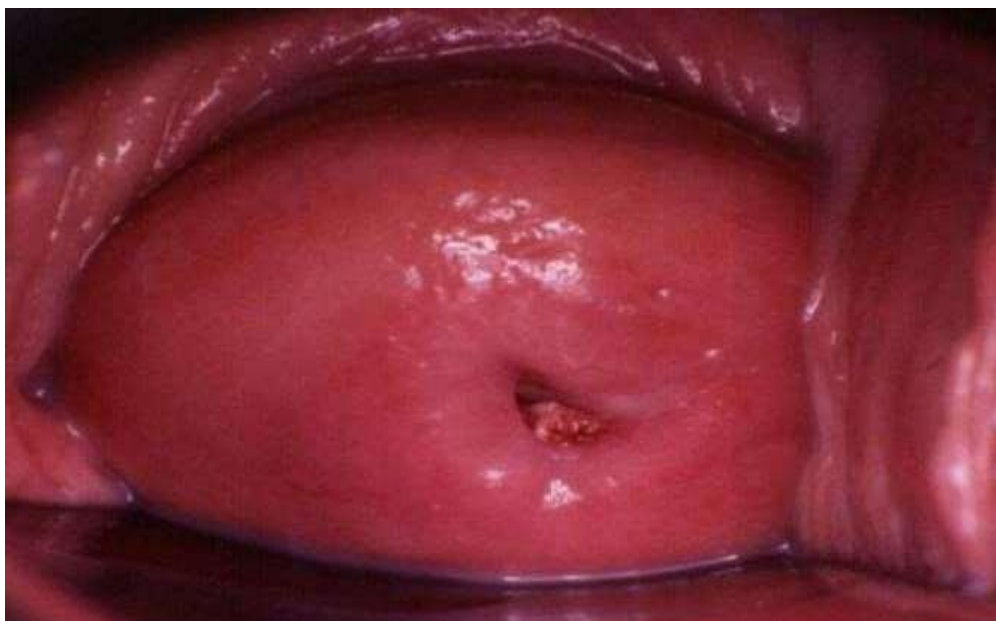


Figure 2 : Col de nullipare avec un orifice punctiforme [4].

Chez la multipare, il est volumineux et, l'orifice externe apparaît sous la forme d'une large fente transversale béante (Figure 3).

Lorsqu'on place le spéculum, la partie visible du col est appelée exocol. Il présente une ouverture appelée l'orifice externe ; la partie qui s'étend à l'intérieur de l'orifice externe est appelée endocol. Le canal qui traverse l'endocol et qui met en relation l'utérus et le vagin est appelé canal endocervical, il s'étend de l'orifice interne à l'orifice externe [5].

II.1.2 Rappel histologique

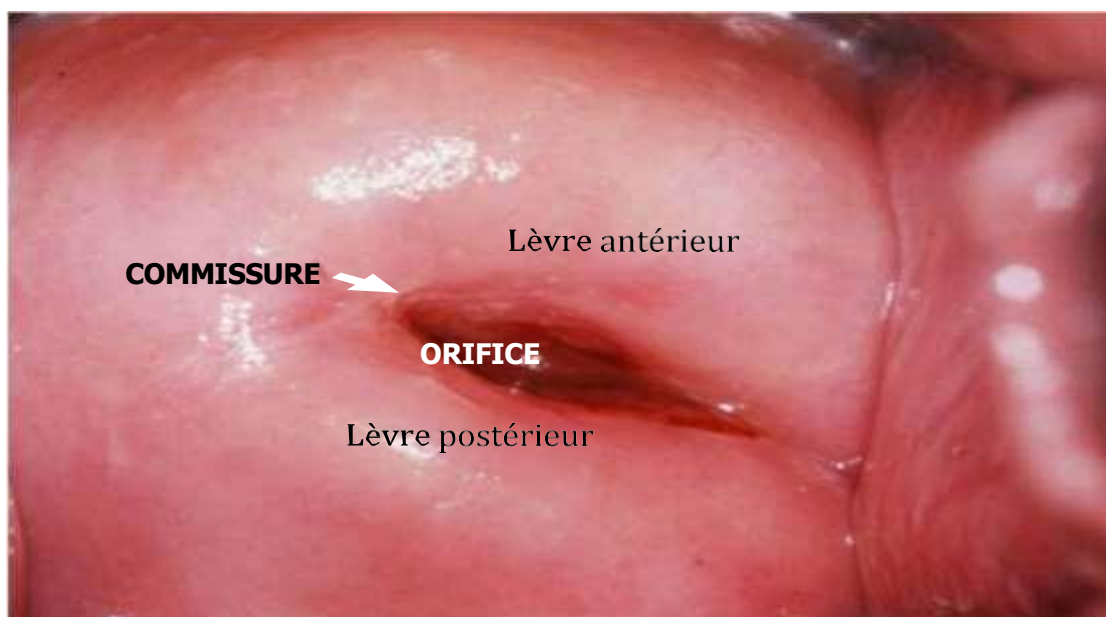


Figure 3 : Col de multipare présentant un aspect en fente transversale [4]

Il est indispensable, pour comprendre les aspects physiologiques et pathologiques.

➤ L'exocol [5]

Il est tapissé d'un épithélium malpighien ou pavimenteux pluristratifié riche en glycogène. A l'examen visuel, il a une couleur rose pâle. Son architecture histologique révèle 5 couches qui vont de la profondeur vers la périphérie (Figure 4)

- ✓ 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 volumineuse. 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 riche 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. Leur membrane est épaisse, leur cytoplasme est rempli de glycogène. En présence de lugol, ce glycogène est coloré en brun acajou ; leur noyau est petit et homogène,
- ✓ La zone de desquamation est constituée de cellules qui se détachent facilement de la surface de la muqueuse. Elles se desquament isolément et gardent leurs noyaux. Elles constituent les étalements des frottis exocervicaux [5]



Figure 4 : Différentes couches d'un épithélium malpighien normal [5]

➤ L'endocol [5]

Il est tapissé par un épithélium cylindrique unistratifié c'est-à-dire constitué d'une seule couche de cellules hautes cylindriques au noyau sombre et un cytoplasme mucosécrétant lubrifiant le col et le vagin. Il s'invagine dans le stroma cervical provoquant la formation de cryptes endocervicales. On observe parfois une prolifération localisée de l'épithélium cylindrique appelée polype qui est une excroissance rougeâtre faisant saillie à partir de l'orifice externe. Les cellules cylindriques ne produisent pas de glycogène, et ne changent pas de couleur après application de soluté de lugol (Figure 5).

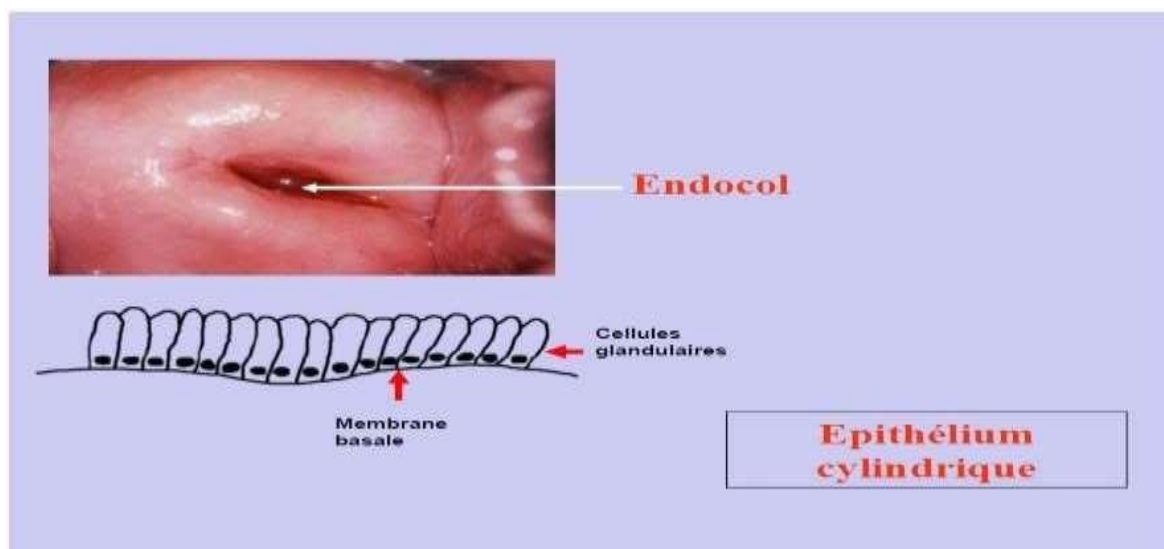


Figure 5 : Cellules cylindriques d'un épithélium endocervical normal [5]

➤ La jonction pavimento-cylindrique (JPC) [5]

C'est la zone de jonction entre l'épithélium pavimenteux (malpighien) et l'épithélium cylindrique. Elle se présente sous l'aspect d'une ligne étroite. Sa topographie varie en fonction de l'âge, de la parité et du statut hormonal de la femme.

- ✓ Chez la fillette et la nullipare l'orifice externe est arrondie, souvent la zone de JPC correspond à l'orifice externe du col ou est très proche de l'orifice externe.
- ✓ Chez la jeune femme en début de la période de reproduction elle est éloignée de l'orifice externe suite à une éversion de l'épithélium cylindrique sur une large portion de l'exocol (ectropion).
- ✓ Chez la femme d'une trentaine d'année en période de reproduction, elle se rapproche de l'orifice externe. La JPC apparaît sous la forme d'une ligne blanche après l'application d'une solution d'acide acétique à 5%, à cause de la présence d'un épithélium pavimenteux métaplasique immature adjacent à la nouvelle JPC.
- ✓ A la pré-ménopause la nouvelle jonction pavimento-cylindrique se situe au niveau de l'orifice à cause de la diminution du taux d'œstrogène entraînant une diminution de la taille du col et par conséquent un déplacement plus rapide de la jonction pavimento-cylindrique vers l'orifice externe et dans le canal endocervical.

- ✓ Après la ménopause, la nouvelle JPC n'est plus visible ; elle a disparu dans l'endocol. L'épithélium pavimenteux métaplasique mature, s'étend sur presque tout l'exocol ; elle se situe dans le canal endocervical donc, n'est presque pas visible.

Entre ces 2 épithéliums, il se forme une zone où l'épithélium cylindrique est remplacé par un épithélium métaplasique pavimenteux ; cette zone est fragile, ulcérable, subit des remaniements mécaniques et inflammatoires entraînant l'existence de lésions : elle est appelée *zone de remaniement* (ZR) ; elle mesure d'après Fluhmann F. 6mm de long en moyenne (1 à 10mm) chez l'adulte. C'est dans cette zone que débutent généralement les néoplasies cervicales à proximité de la jonction pavimento-cylindrique (Figure 6) [5].

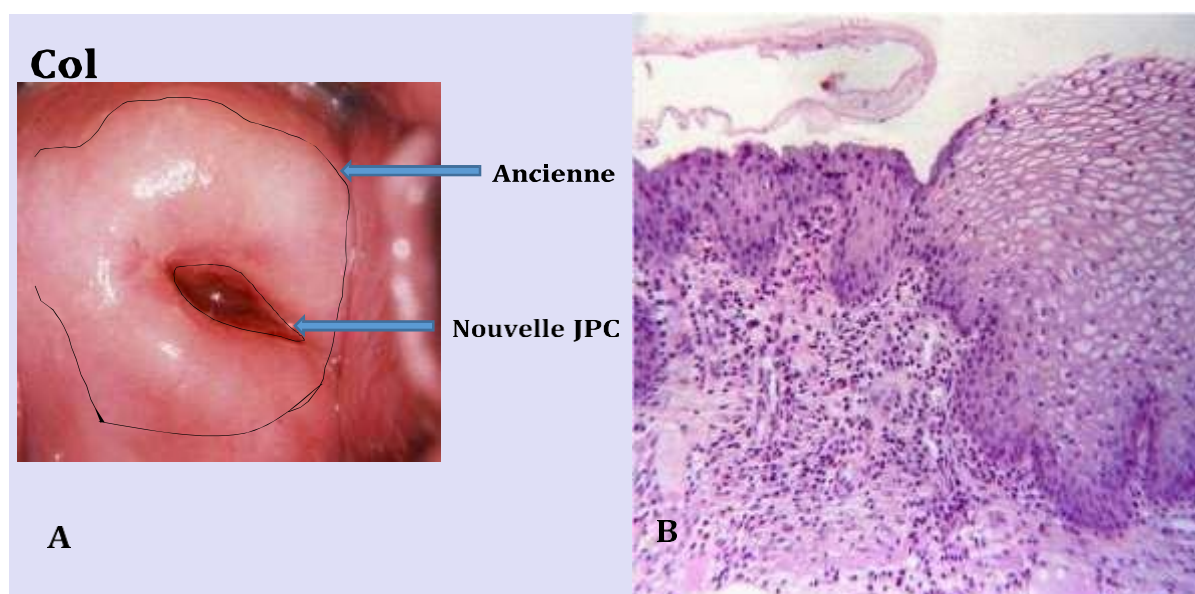


Figure 6 : Aspects normaux macroscopique (A) et histologique (B) de la JPC [5]

II.2 Epidémiologie du cancer du col utérin

Le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde. Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), environ 569 847 nouveaux cas sont enregistrés chaque année, dont 311 365 décès (Globocan 2018). Le cancer du col utérin reste un problème important, en particulier dans les pays sous-développés et en voie de développement, où survie environ 80% des cas. Les taux d'incidence les

plus élevés de cette néoplasie sont observés en Amérique du Sud, en Afrique et en Asie du Sud [6].

En outre, les programmes de dépistage ont considérablement réduit l'incidence de la maladie dans les pays développés au cours des 50 dernières années [6].

II.2.1 Etiologie du cancer du col utérin

Depuis le début des années 1970, un lien entre l'infection à HPV et le développement de lésions néoplasiques a été observé [6]. Chez l'homme, les infections à papillomavirus entraînent plusieurs proliférations bénignes, notamment des verrues ou papillomes, des lésions intra-épithéliales dans la région anogénitale et des papillomes et des carcinomes dans divers sous-sites anatomiques comme la tête et le cou. Plusieurs observations ont mis en évidence l'implication étiologique du HPV dans le développement du carcinome cervical :

Les types HPV à faible risque sont fortement associés à des proliférations bénignes telles que les verrues et les condylomes, alors que les types HPV à haut risque sont fortement associés au développement de lésions intra-épithéliales de haut grade et de carcinome cervical [6].

La prévalence de chaque type diffère selon la sévérité de la lésion ; par exemple, l'incidence des HPV 16 et 18 augmente progressivement avec l'évolution vers un carcinome invasif [6].

II.2.1.1 Transmission de human papillomavirus

L'infection génitale à HPV est considérée comme la maladie sexuellement transmissible la plus fréquemment diagnostiquée [7]. La plupart des personnes (~ 75%) ayant des activités sexuelles seront infectées par le HPV au moins une fois au cours de leur vie [7]. Les infections anogénitales à HPV sont principalement transmises par contact sexuel chez les deux sexes [7]. On pense que les infections à HPV sont facilement transmises à travers des traumatismes microscopiques de la muqueuse ou de la peau survenant lors de rapports sexuels. Par conséquent, les marqueurs de l'activité sexuelle tels que l'âge au premier rapport sexuel et le nombre élevé de partenaires sexuels

récents / au cours de la vie sont fortement associés au comportement sexuel des personnes affectées [7].

Outre le contact pénéo-vaginal, l'HPV est également transmis par d'autres pratiques sexuelles, notamment les rapports pénéo-anaux, les relations sexuelles orales et les relations sexuelles vaginales [7].

L'ADN du HPV est rarement détecté chez les adolescents sans expérience sexuelle. La présence d'infection préexistante au HPV est également associée à un risque plus élevé d'acquisition d'un autre type d'HPV [8], en plus de la multiparité, de l'usage intensif de contraceptifs oraux, du tabagisme et d'antécédents de maladies sexuellement transmissibles [7]. Le comportement sexuel du partenaire masculin augmente considérablement le risque, alors que la circoncision était liée à la réduction du risque d'infection par le HPV [7]. Il a en outre été démontré que l'utilisation de préservatifs ne protégeait pas totalement contre l'infection par l'HPV. Certaines études ont montré une forte concordance de types spécifiques entre les infections génitales à HPV chez les couples hétérosexuels ; cependant, la plupart ont vérifié une corrélation comparativement faible entre la positivité du HPV et les types parmi les échantillons cervicaux et pénien [7]. Le mode de transmission non sexuel des HPV génitaux est également observé, mais à des taux inférieurs.

La transmission verticale entraînant une papillomatose respiratoire juvénile et la transmission horizontale d'HPV à faible risque de la vulve et du vagin à l'aide des doigts [7], les tampons et les rapports sexuels sans pénétration ont été décrits. Il a été observé que le risque d'infection par les HPV à haut risque est associé à des variables sexuelles, alors que le risque d'infection par les types d'HPV à faible risque est principalement associé à des variables sociodémographiques et d'hygiène [7].

II.2.1.2 Histoire naturelle de l'infection au human papillomavirus

La plupart des infections à HPV ne conduisent pas au développement de lésions cervicales et peuvent être éliminées par le système immunitaire en peu de temps, généralement dans les 6 mois après l'infection initiale. L'élimination d'un type d'HPV laisse l'individu partiellement immunisé contre ce génotype [9].

Des altérations sévères du système immunitaire entraînent une prévalence plus élevée d'infections à HPV cliniquement apparentes [9]. En fait, l'immunosuppression induite par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) altère le contrôle immunitaire à médiation cellulaire des infections à HPV.

Le cancer du col de l'utérus survient à la suite d'étapes distinctes et séquentielles : infection aiguë par un ou plusieurs types de HPV oncogènes, suivie d'une persistance virale décelable (plutôt que d'une élimination) liée au développement de lésions précancéreuses cervicales et, éventuellement, à une invasion. La plupart des infections à HPV sont transitoires et l'élimination virale se produit spontanément sans jamais causer de lésions. Cependant, une petite proportion des infections à HPV, en particulier des types de HPV à haut risque, peut prendre plus de temps, entre 12 et 24 mois, pour disparaître [9]. Néanmoins, un petit nombre de femmes développent des infections persistantes à HPV qui peuvent durer des années. Bien qu'il n'y ait eu pas de consensus concernant la durée qui implique la persistance, celle-ci est généralement définie comme la détection du même type de HPV (ou, avec un degré d'assurance plus élevé, du même variant intra typique) deux fois ou plus sur une certaine période. La persistance est plus fréquente chez les femmes de plus de 30 ans et chez celles infectées par les HPV à haut risque. Les données des études de cohorte indiquent que la durée moyenne de l'infection est comprise entre 4 et 20 mois, avec les types HPV oncogènes ayant une plus longue durée par rapport aux infections par les types HPV à faible risque [9]. Les femmes infectées de manière persistante sont à risque accru de développer un cancer du col de l'utérus que les personnes présentant une infection transitoire et les femmes non infectées [9].

La persistance virale se présente donc comme un événement décisif dans la carcinogenèse cervicale induite par l'HPV, et diverses études confirment que le risque de CIN et de cancer invasif du col utérin est fortement associé à la détection continue de l'ADN du HPV. Environ la moitié des femmes infectées par l'HPV ne développent pas d'anticorps détectables dans le sérum et présentent un risque de réinfection avec le même type d'HPV. Si le système immunitaire ne parvient pas à éliminer les infections persistantes à HPV, un

cancer du col utérin peut se développer après plusieurs décennies [9]. En outre, en ce qui concerne l'histoire naturelle du HPV, le degré à partir duquel les infections virales sont éliminées demeure une question majeure non résolue. Bien que le terme «élimination» soit utilisé lorsqu'une infection par l'HPV n'est pas détectable par des méthodes de test sensibles, le HPV peut ne pas être complètement éliminé. Les études sur l'histoire naturelle du HPV ont montré que le délai entre l'infection par l'HPV oncogène et le développement de la CIN, du carcinome in situ et du cancer invasif est relativement long. La CIN a une incidence maximale entre 25 et 35 ans, tandis que l'incidence du cancer du col utérin survient entre 55 et 65 ans. Cette observation indique une période de latence de plusieurs années entre l'infection initiale et le développement de la CIN et la progression vers un cancer invasif. L'histoire naturelle de la maladie liée au HPV commence par une infection aigue entraînant le développement d'une infection infra clinique ou apparente sur le plan clinique. Les infections infra cliniques disparaissent généralement sans symptômes. Cependant, après l'établissement d'une infection persistante, le processus de cancérogenèse a lieu avec perturbation de la maturation normale de l'épithélium cervical de la zone de transformation. Ces altérations entraînent des lésions pré-invasives (dysplasies) généralement asymptomatiques et détectées uniquement par des procédures cytologiques.

Si les lésions de bas et de haut grade qui en résultent ne sont pas traitées, elles peuvent se développer et éventuellement devenir invasives. Néanmoins, jusqu'à ce que l'invasion survienne, l'ensemble des étapes du processus de lésion précancéreuse est réversible. Actuellement, la plupart des femmes infectées par l'HPV éliminent l'infection et les lésions précancéreuses régressent. Cependant, une portion des lésions de bas et de haut grade vont progresser et devenir invasives si elles ne sont pas traitées. L'intervalle entre la première infection et la CIN de haut grade est généralement inférieur au temps écoulé entre la CIN de haut grade et le cancer, qui a été estimé à environ 7 à 10 ans.

A l'origine, on pensait qu'il existait une progression naturelle et organisée de la maladie cervicale allant de CIN1 à CIN2 à CIN3, puis au développement

d'un cancer invasif du col utérin [9]. Cependant, il a été observé que l'infection persistante au HPV entraînait des lésions de haut grade sans nécessairement passer par les lésions de bas grade. La prévalence élevée des infections à HPV dans la population féminine en général et le taux relativement faible de cancer du col de l'utérus indiquent que des facteurs exogènes et inhérents au virus et à l'hôte peuvent avoir une incidence sur le destin de ces infections : une lésion proliférant bénigne ou une tumeur sujette à une transformation maligne au cours de plusieurs années, ou simplement l'élimination de cellules infectées. La capacité à éviter le système immunitaire est l'un des facteurs clés de la prévalence du virus et de sa persistance. Dans le cas d'une infection à HPV, le faible niveau d'expression des gènes viraux dans les cellules basales, ainsi que l'absence d'inflammation et la lyse cellulaire, limitent la présentation efficace de l'antigène des produits viraux au système immunitaire. En outre, il a été observé que ces virus limitent l'efficacité de la présentation de l'antigène par différents mécanismes.

Tous ensemble, ces mécanismes contribuent à retarder l'élimination des cellules infectées, ce qui pourrait expliquer la persistance inhabituelle de l'infection à HPV chez les individus immunocompétents. Des facteurs liés au virus ont également été impliqués dans la carcinogenèse induite par le HPV. Par exemple, pour l'HPV-16 (et d'autres types cancérigènes), les variantes intratypiques sont importants pour l'évolution naturelle du néoplasie cervicale. Les charges virales étaient également clairement associées aux maladies concomitantes et au risque de néoplasie. De plus, la sensibilité ou la protection contre le carcinome cervical et les lésions précurseurs a été associée aux allèles et haplotypes du MHC (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I et II. Pour la carcinogenèse cervicale, les hormones stéroïdes (œstrogènes et progestérones) peuvent également rendre les femmes plus sujettes à l'initiation et au développement réussi de la progression de la maladie en association avec l'infection à HPV. Enfin, l'association entre l'HPV et d'autres agents sexuellement transmissibles tels que l'herpès simplex, le VIH, Trichomonas, Chlamydia, Cytomégalovirus, Tréponème et Gardner elle dans le développement d'un néoplasie cervical a été précisée [9].

La taxonomie des HPV

Les premières preuves de la diversité du génome du HPV remontent au début des années 1970 et reposent sur l'observation que l'ARNm prépare à partir de verrues plantaires hybridées avec l'ADN d'autres verrues plantaires, mais pas avec l'ADN provenant d'autres sites anatomiques [10]. L'hétérogénéité génétique de l'ADN du HPV a été corroborée sur la base des différences dans les aspects de clivage des enzymes de restriction. Le HPV appartient à la famille des Papillomaviridae . La protéine L1 est le gène le plus conservé du génome et a donc été utilisée pour l'identification de nouveaux types de papillomavirus (PV) au cours des 15 dernières années. Sur la base de la séquence complète des nucléotides de la L1, les PV ont été regroupés dans un arbre phylogénétique dans lequel des grappes d'ordre supérieur comprennent différents genres identifiés par des lettres grecques (Figure no8). Différents genres partagent moins de 60% d'identité de séquence nucléotidique dans le gène L1. Par ailleurs, les grappes d'ordre inférieur sont constituées d'espèces numérotées séquentiellement, et les membres de chaque espèce partagent une identité de nucléotides comprise entre 60 et 70% dans la région L1.

La majorité des types HPV sont regroupés en trois genres différents :

- α - papillomavirus, englobe les types HPV principalement isolés à partir des lésions
- β - papillomavirus réfère comme HPV lie à l'épidermo dysplasie verruciformis
- γ - papillomavirus β - et γ - papillomavirus ont été principalement isolés de lésions cutanées [10].

Cycle de vie du HPV

Toutes les lésions associées au HPV sont d'origine épithéliale, y compris l'épithélium cylindrique de l'endocol utérin, l'épithélium malpighien stratifié de l'exocol et l'épithélium malpighien de la peau. Les divers types d'HPV infectent les épithéliums de différents sites anatomiques ; cependant, des différences fonctionnelles, encore inconnues, contraignent l'infection virale par des types spécifiques d'HPV à des types d'épithélium restreints.

Les cancers du col utérin surviennent principalement dans la zone de transformation cervicale.

Dans cette région, l'épithélium malpighien stratifié du vagin rassemble et remplace l'épithélium glandulaire du canal endocervical. L'épithélium malpighien stratifié renferme diverses couches de cellules (kératinocytes) : les couches basales, épineuses et granulaires et cornée (Figure 7).

La couche basale est composée de cellules en prolifération qui peuvent rester en division dans cette couche ou peuvent bien migrer vers les couches supra basales (épineuses et granulaires) et entrer dans un schéma de différenciation ordonné. La couche cornée est la couche la plus superficielle de l'épiderme et est composée de cellules qui ne subissent pas de processus métaboliques. Ce sont des cellules aplaties, avec un squelette cellulaire rempli de kératine, qui protègent l'épiderme. Les cellules de la couche basale sont responsables du maintien et de la régénération du tissu et, afin de préserver l'épaisseur de l'épithélium, le taux de prolifération des cellules basales doit être équivalent à la perte de cellules de la couche cornée.

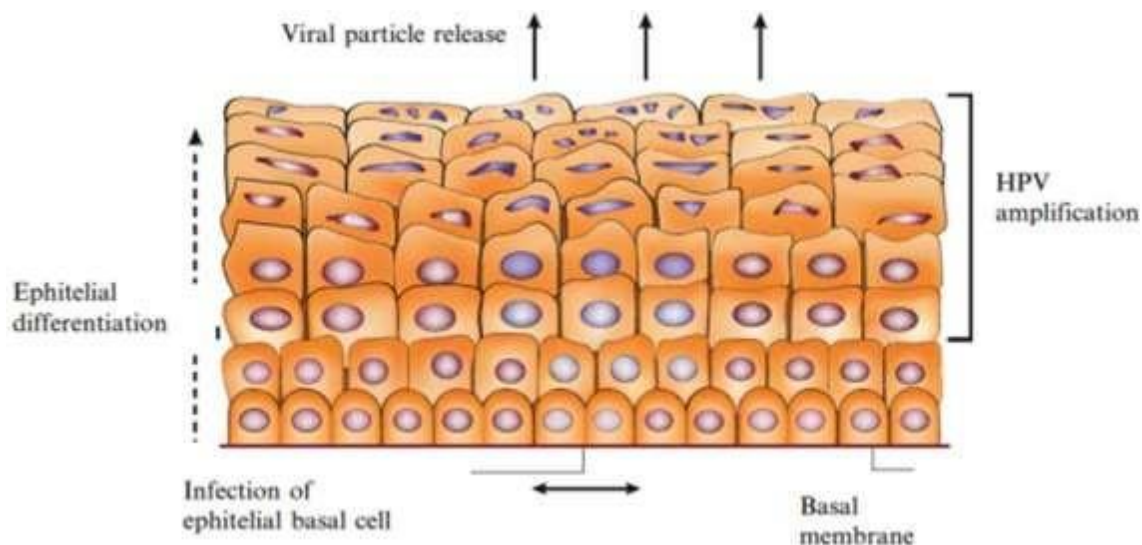


Figure 7 : Cycle de vie du HPV

L'infection initiale par HPV se localise dans les cellules des couches basales de l'épithélium stratifié qui sont exposées à la suite de petits traumatismes survenus, par exemple lors d'un rapport sexuel.

Les virions du HPV sont transférés vers un récepteur de la cellule épithéliale basale. Il est probable que la protéine L1 se lie à ce second récepteur une fois seulement que les étapes initiales d'internalisation des VLP de L1 et des capsides L1 / L2 infectieuses sont indiscernables. Après l'infection des cellules épithéliales basales, les génomes d'HPV sont établis en tant qu'épisomes dans le noyau de la cellule. Ceci est généralement associé à un faible nombre de copies virales, à aucune anomalie cytologique et préférentiellement à l'expression précoce des gènes, bien qu'à un faible niveau. La réplication du génome viral et l'expression des protéines ne surviennent que dans des couches épithéliales différenciées. Les promoteurs du HPV sont actifs dans les couches supra basales épineuses et granulaires, ce qui suggère que la synchronisation du cycle de vie viral avec le programme de différenciation épithéliale pourrait être due en partie à la liaison dans la LCR à des facteurs de transcription cellulaires exprimés différemment dans diverses couches de l'épithélium. Dans les cellules supra basales, les protéines virales E1 et E2 sont exprimées, la réplication du HPV a lieu et la charge virale est augmentée à environ 50 à 100 copies par cellule. Au cours de la division des cellules infectées, une des cellules filles continue à se diviser dans la couche basale servant de réservoir d'ADN viral. Les cellules supra basales positives pour l'HPV ne parviennent pas à se retirer du cycle cellulaire et continuent à soutenir la synthèse de l'ADN et à exprimer les marqueurs de prolifération cellulaire. La protéine E7 de l'HPV-16 s'est avérée nécessaire et suffisante pour induire la synthèse d'ADN dans les cellules supra basales en interagissant avec des membres de la famille du rétinoblastome (Rb) (p105 (pRB), P107 et P130).

Les expressions des protéines E6 et E7 sont également importantes pour le maintien des episomes viraux dans les couches épithéliales non différenciées, bien que le mécanisme par lequel cela se produit n'ait pas encore été complètement élucidé. Les particules virales matures sont libérées par les kératinocytes superficiels desquamant.

Etant donné que l'HPV nécessite la différenciation de l'épithélium malpighien pour compléter son cycle de vie, la mise au point d'un système in vitro capable

de maintenir la réplication de ce virus a été un défi pendant de nombreuses années. Aujourd'hui, la méthode la plus utilisée pour étudier le cycle de vie d'un virus est la culture organotypique d'épithélium.

Histologiquement, ces cultures ressemblent à l'épithélium dont elles sont dérivées une fois que toutes les couches épithéliales sont visibles dans ces cultures. Les kératinocytes des HPV 16 ou 18 immortalisés ont ensuite été utilisés pour l'établissement de cultures organotypiques.

Il s'agissait clairement d'épithélium anormal et ressemblant in vivo à un néoplasie intraépithéliale malpighienne, c'est-à-dire une architecture tissulaire désorganisée et des cellules mitotiques dans toutes les couches épithéliales vivantes. De plus, les cultures organotypiques dérivées de cellules immortalisées par l'HPV pourraient être distinguées des kératinocytes normaux par le motif d'expression de PCNA à travers toutes les couches épithéliales, indiquant le maintien d'un état prolifératif. Des degrés croissants de dysplasie ont également été associés à une diminution de l'expression de marqueurs de différenciation tels que la cytokératine 10 et la profilaggrine [10].

II.2.1.3 Prévalence de human papillomavirus

Selon une méta-analyse portant sur des données provenant de plus de 1 000 000 de femmes dans le monde, la prévalence du HPV génital parmi les frottis cervicaux cytologiques normaux est d'environ 10%, allant de 1,6 à 41,9% [10]. Par ailleurs, chez les femmes chez qui on a diagnostiqué une CIN, la prévalence du HPV varie de 50 à 90% et de 80 à 99% chez celles ayant une tumeur cervicale [5]. Globalement, la prévalence du HPV est plus élevée en Afrique et en Amérique du Sud, elle est la plus faible en Europe et intermédiaire en Asie. En ce qui concerne la prévalence du HPV spécifique selon l'âge chez les femmes, plusieurs études ont rapporté un pic chez les plus jeunes (25 ans) peu après l'initiation sexuelle de la plupart des femmes, généralement attribuée à des niveaux d'activité sexuelle plus élevés avec plusieurs partenaires et à une faible immunité virale [5]. Dans certaines populations, la prévalence spécifique par âge diminue fortement et atteint des niveaux très faibles aux âges plus avancés. Dans d'autres populations telles

que celles de l'Inde et d'Afrique subsaharienne, la prévalence du HPV reste presque inchangée à travers les âges (Figure no10). Par ailleurs, en Amérique, en Afrique et en Europe, un deuxième pic apparent d'infection à HPV chez les femmes de 45 ans et plus est observé, ce qui pourrait être attribué aux changements hormonaux précédant la ménopause, aux changements de comportement sexuel hommes/femmes, ou à des taux encore plus élevés de persistance du HPV aux âges avancés [5]. Le risque relatif de développer un cancer du col utérin chez les patientes présentant une infection persistante à HPV oncogène est en moyenne 50 fois supérieur à celui des femmes négatives au HPV. Parmi tous les types d'HPV qui infectent le tractus anogénital, le HPV16 est le plus fréquent dans le monde. Le HPV-16 est observé dans 30% des prélèvements cytologiques normaux à HPV positifs et dans 50 à 90% des tumeurs à HPV positives. La détection du HPV-18 varie de 10 à 20% dans les échantillons de cancers du col utérin. Par ailleurs, la prévalence des types d'HPV les moins prévalents varie largement. Les types 6, 11, 59, 68, 73 et 82 sont rares de façon consistante dans les études sur le cancer du col utérin. L'incidence des infections à HPV à haut risque est plus élevée que celle des types à faible risque. La variation de la prévalence du HPV au sein de chaque catégorie histologique peut être un effet de différentes méthodologies utilisées pour la détection et le typage de l'ADN viral, y compris l'utilisation de différentes amorces dans les réactions de PCR (polymérase Chain réaction) et les effets de cohorte, en plus des erreurs de classification cytologique et / ou des erreurs lors du prélèvement d'échantillons cervicaux. Néanmoins, des études menées dans différents pays, mais utilisant des méthodologies identiques, ont mis en évidence des variations de la prévalence de l'infection à HPV, suggérant que cette différence peut être influencée davantage par le comportement sexuel intrinsèque de chaque population. Par exemple, la prévalence de l'ADN du HPV chez les hommes et les femmes était cinq fois plus élevée en Colombie qu'en Espagne, ceci était compatible avec l'incidence du cancer du col utérin dans ces pays [11].

II.3 Histopathologie cervicale

II.4 Evolution des terminologies des lésions intraépithéliales malpighiennes

Elles sont définies comme «des altérations de l'épithélium malpighien dans la zone de transformation du col utérin, induites par une infection à HPV». Morphologiquement, elles sont caractérisées par des anomalies de maturation et des anomalies nucléaires. La première description a été publiée en 1888 par Sir John Williams. Par la suite, le concept de carcinome in situ (CIS) a été défini, et des lésions présentant des caractéristiques anormales non conformes aux critères du CIS ont été identifiées. A partir des années 1950, des termes confus et imprécis ont été inventés pour désigner ces lésions, tels que «anaplasie» et «hyperplasie basocellulaire».

En 1952, Reagan et Hicks ont introduit le terme «hyperplasie atypique» pour les lésions cervicales présentant un plus haut degré de différenciation que le CIS, mais présentant un faible risque de développer un carcinome invasif. Peu de temps après, elle a été remplacée par «dysplasie», qui a été stratifiée comme suit : légère, modérée et sévère.

En 1956, Koss et Durfee ont décrit les koilocytes, notant des similitudes avec la description de Reagan d'une dysplasie légère. En 1976, Meisels et Fortin ont observé une association entre ces modifications et l'infection à HPV. En 1969, Richart proposait que la cancérogenèse cervicale comprenne un spectre allant de la dysplasie légère au carcinome et introduisait le terme «néoplasie intraépithéliale cervicale» (CIN) afin de souligner le rôle de ces lésions en tant que précurseurs du cancer. En 1975, l'OMS a proposé l'unification de la terminologie et peu de temps après, la Société internationale des pathologistes gynécologues a remplacé le terme «dysplasie» par «néoplasie intraépithéliale cervicale» (CIN). Selon l'épaisseur épithéliale ou les strates touchées, une dysplasie légère correspond à une CIN 1, une dysplasie modérée à une CIN 2 et une dysplasie sévère à une CIN-3 / CIS [12].

Vers la fin des années 1980, notre connaissance de la biologie et des mécanismes oncogènes du HPV a augmenté à mesure que la subjectivité dans la distinction entre CIN 2 et CIN 3 devenait apparente.

A l'heure actuelle, l'OMS recommande l'utilisation d'une nomenclature à deux grades bases sur le système de Bethesda :

- (1) La lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade (LIEBG),
- (2) lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade (LIEHG). Cette terminologie est plus reproductible et plus pertinente sur le plan biologique [12].

II.4.1 Lésions intraépithéliales de bas grade

Celles-ci sont considérées comme les manifestations cliniques et morphologiques d'une infection à HPV productive, caractérisée par une prolifération cellulaire basale ou parabasale qui n'occupe pas plus du tiers de l'épaisseur de l'épithélium. Des mitoses non atypiques peuvent être observées dans la même zone. La maturation existe dans le reste de l'épithélium, mais avec une augmentation de la taille du noyau et parfois une bi-nucléation. En outre, des effets cytopathiques viraux peuvent être observés, caractérisés par une hyperchromasie et une irrégularité du contour nucléaire, en plus de la présence d'une vacuole ou d'un halo périnucléaire. Dans les cellules de la couche superficielle, on peut observer une parakératose ou une hyperkératose. Bien que la plupart des cas des LIEBG soient liées à des types d'HPV à haut risque, les cellules infectées sont généralement euploïdes ou polyploïdes. Les patientes ayant une LIEBG ont un pronostic favorable, car beaucoup d'entre elles présentent une régression au cours des 12 prochains mois. Le risque de progression est lié à l'infection a HPV 16, à l'âge avancé, à l'immunosuppression et à la consommation de tabac. Actuellement, il n'existe aucun biomarqueur permettant de prédire la persistance, la progression ou la régression de ces lésions. Les figures 12 et 13 représentent un aperçu des différentes modifications nucléaires observées dans la LIEBG [13].

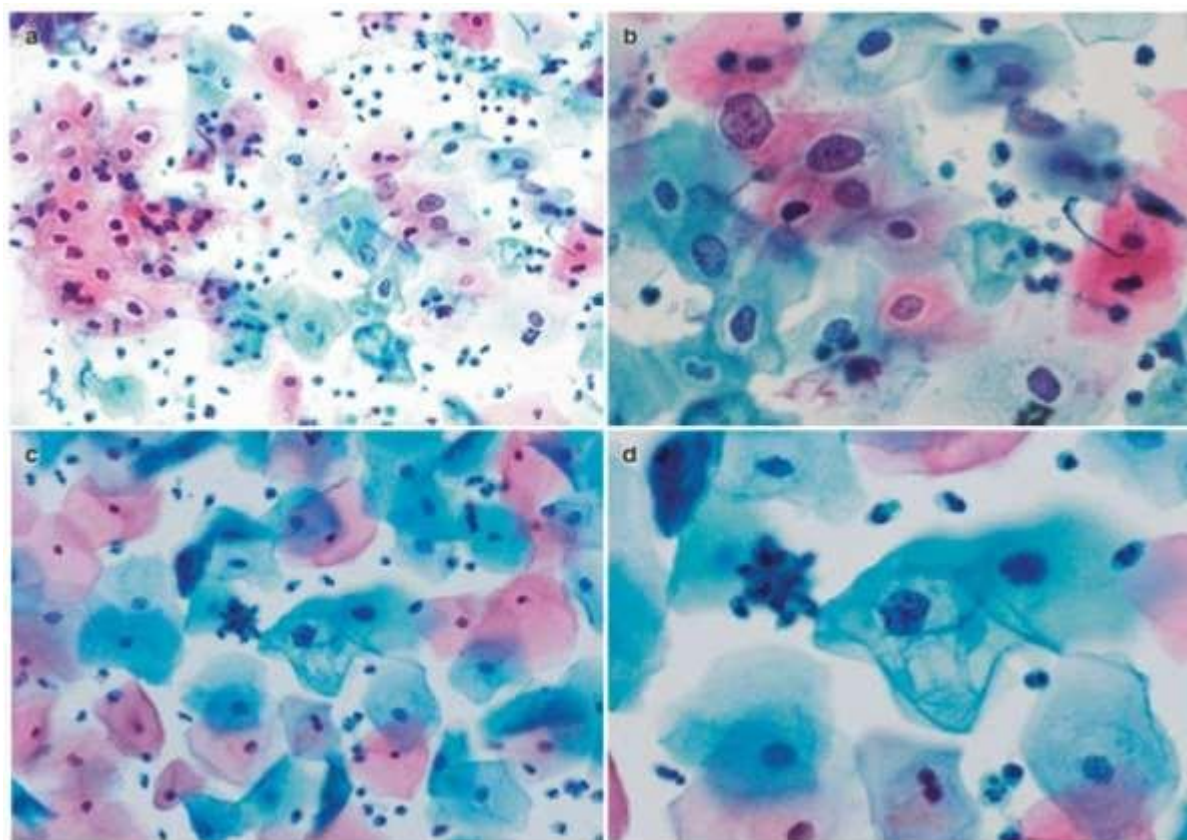


Figure 8: Lésion intraépithéliale de bas grade.

(a) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : les cellules épithéliales présentent un agrandissement modéré des noyaux.

(b) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : les cellules ont un rapport nucléocytoplasmique élevé. Les noyaux sont légèrement hyper chromatiques.

(c) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : la cellule épithéliale montrant une modification koilocytaire.

(d) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : la cellule koilocytaire a un noyau élargi et un halo cytoplasmique périnucléaire.
(Dr P Saha, Département de gynécologie et d'obstétrique, PGIMER, Chandigarh).

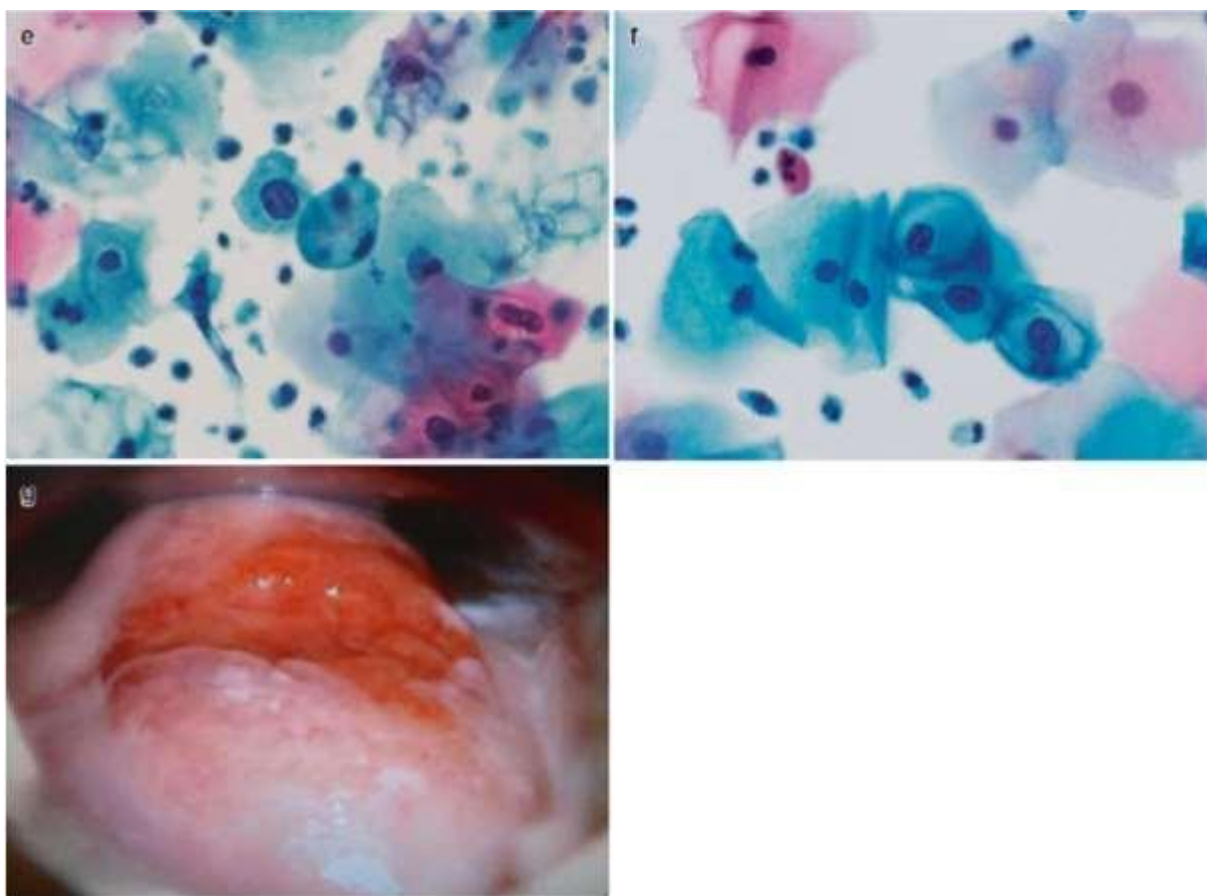


Figure 9: Lésion intraépithéliale de bas grade.

(e) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : les cellules épithéliales présentant une hypertrophie nucléaire.

(f) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : présence de nombreuses cellules koilocytotiques.

(g) Colposcopie d'une lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : mince zone aceto-blanche. (Dr P Saha, Département de gynécologie et d'obstétrique, PGIMER, Chandigarh).

II.4.2 Lésions intraépithéliales de haut grade

Elles sont définies comme des lésions intraépithéliales qui présentent un risque important de se développer vers un carcinome invasif si elles ne sont pas traitées. Elles sont associées à une infection à HPV à haut risque et ont tendance à survenir dans un groupe d'âge plus avancé que les LIEBG, mais plus tôt dans la vie que le cancer invasif, montrant une incidence maximale entre 35 et 39 ans. Elles sont principalement localisées dans la zone de transformation et sont caractérisées au microscope par la prolifération de

cellules malpighiennes mal différenciées par rapport à celles observées dans LIEBG. Ces cellules ont des noyaux hyper chromatiques à contour irrégulier et on observe rarement des nucléoles. Ces altérations s'étendent jusqu'au tiers moyen ou superficiel de l'épithélium. Les mitoses sont plus fréquentes et peuvent être observées dans les couches les plus externes (Figure 10). La figure 11 représente un aperçu des différentes modifications nucléaires observées dans la LIEBG.

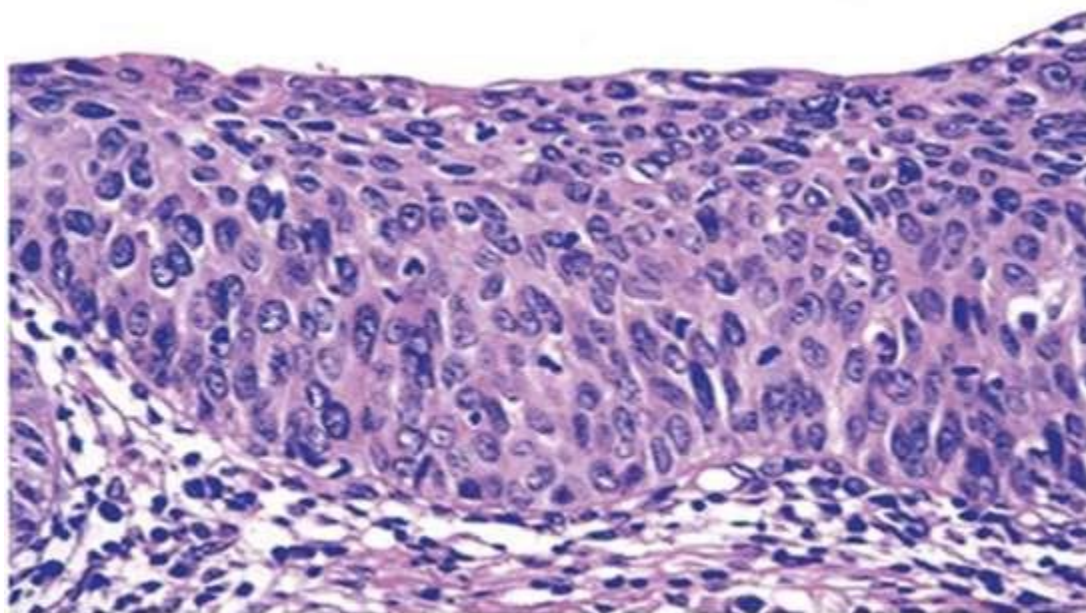


Figure 10: Lésions intraépithéliale de haut grade.

Les mitoses sont fréquemment observées.

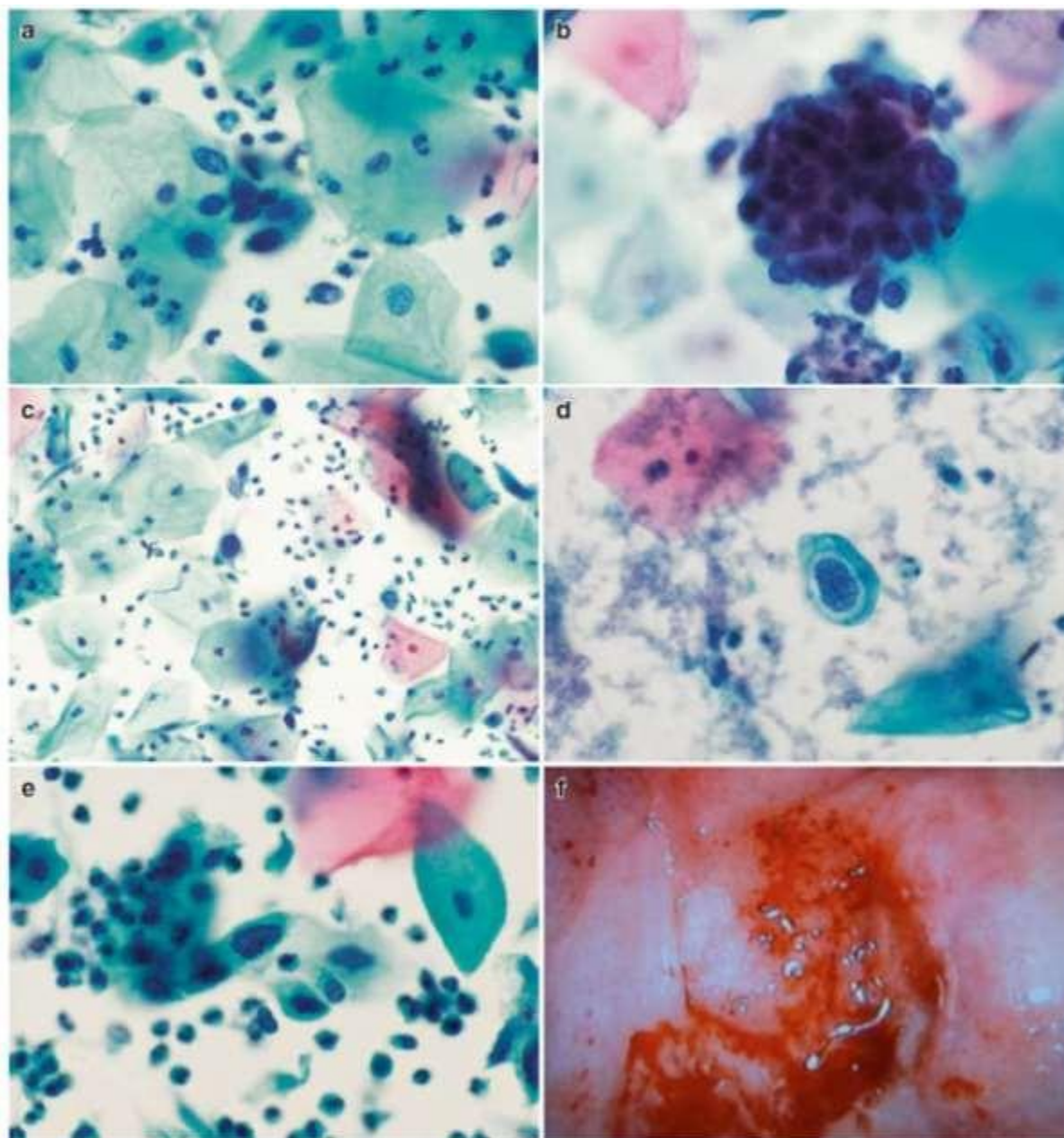


Figure 11: Lésion intraépithéliale de haut grade.

(a) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade : amas lâche de cellules épithéliales.

(b) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade : amas de cellules épithéliales cohésives serrées (groupe encombre hyperchromatique) avec un cytoplasme rare et des noyaux hyper chromatiques.

(c) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade : cellule épithéliale distincte a noyaux arrondis hyper chromatiques.

(d) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade : les noyaux sont hyper chromatiques et occupent plus des 2/3 du cytoplasme. (f) Colposcopie d'une lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade : zone acetowhite épaisse. (Avec la permission du Dr P Saha, Département de gynécologie et d'obstétrique, PGIMER, Chandigarh).

Certaines variantes morphologiques ont été décrites comme suit :

(a) LIEBG «minces». Elles présentent les caractéristiques histologiques des LIEBG mais ont une épaisseur inférieure à 10 cellules.

(b) LIEBG kératinisée. Il y a kératinisation à la surface de l'épithélium. La dyskératose et le pléomorphisme nucléaire sont observés de manière caractéristique. Elles se trouvent le plus souvent dans l'exocol.

(c) condylomateux. Il s'agit de lésions présentant l'apparence clinique d'un condylome avec des modifications de la LIEBG. De telles modifications peuvent être focales.

(d) Carcinome épidermoïde papillaire in situ («carcinome papillaire non invasif squamo-transitoire»). Il s'agit d'une lésion papillaire avec une saillie mince recouverte d'épithélium avec des traits LIEHG (lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade), morphologiquement similaire aux néoplasmes urothéliaux. La plupart d'entre elles sont monoclonales et sont plus fréquemment aneuploïdes que polyplloïdes. Contrairement à LIEBG, il est plus fréquent de trouver une intégration d'ADN du HPV. Les principaux facteurs pronostics de récurrence identifiés sont la taille de la lésion et l'état de la marge de réaction. Il a récemment été démontré que l'évaluation de la présence d'ADN du HPV 12 mois après le traitement était le meilleur prédicteur de la maladie résiduelle ou récurrente [14].

II.4.3 Carcinome épidermoïde micro-invasif

La FIGO (Fédération internationale de gynécologie obstétrique) le définit comme un carcinome épidermoïde invasif diagnostiqué exclusivement par évaluation microscopique et le classe comme stade clinique IAI :

Stade clinique IAI : Carcinomes épidermoïdes avec une invasion stromale inférieure à 3 mm en profondeur jusqu' à 7 mm en extension horizontale.

Stade clinique IAII : Carcinomes épidermoïdes avec une invasion stromale de plus de 3 mm mais inférieure de 5 mm en profondeur et jusqu'à 7 mm en extension horizontale. La présence d'invasion lympho-vasculaire n'affecte cette stadification. LA SGO (Society of Gynécological Oncologists) définit les carcinomes épidermoïdes micro-invasifs comme des épithéliums néoplasiques (carcinomes in situ) qui envahisse le stroma en au moins un foyer avec une profondeur maximum de 3 mm mesurée à partir de la membrane basale de l'épithélium (Figure 16). Il ne doit pas y avoir de présence d'invasion lympho-vasculaire [14].

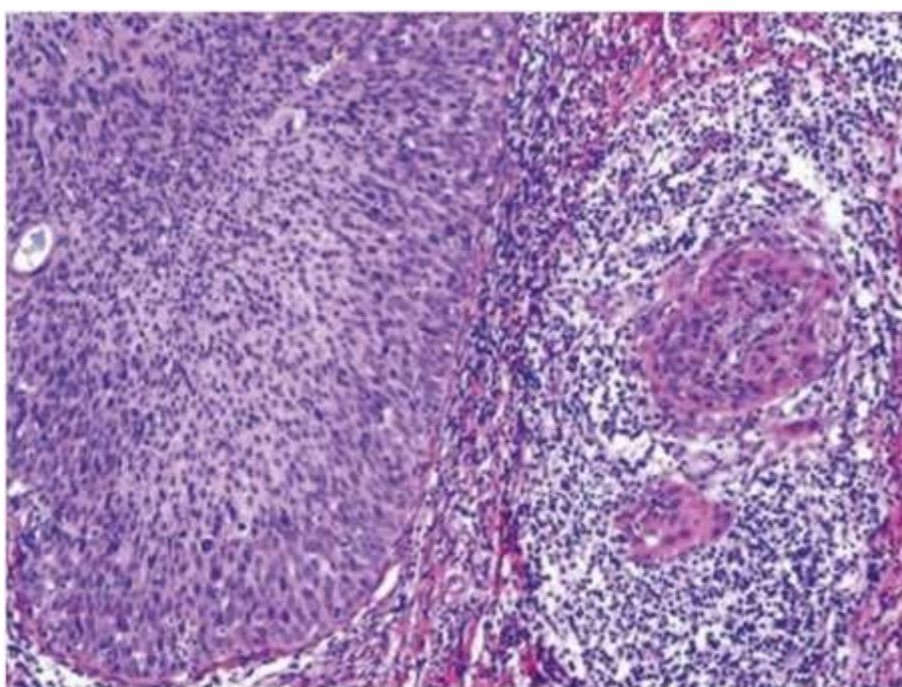


Figure 12: Les carcinomes épidermoïdes micro-invasifs comme épithéliums néoplasiques (carcinomes in situ).

II.4.4 Carcinome épidermoïde

C'est le deuxième néoplasie la plus fréquente chez les femmes, avec un âge moyen à l'admission à 55 ans. Macroscopiquement, il se présente comme une lésion exophytique d'aspect papillaire ou polyploïde.

Le profil endophytique peut également être observé parfois recouvert d'épithélium normal. Les tumeurs originaires du canal endocervical sont peu visibles et difficiles à collecter par biopsie. Aux stades avancés, les tumeurs peuvent paraître ulcérées et friables ; la palpation montre une induration du col utérin et de la région paramétriale [13]. Le grade histologique est basé sur

le pléomorphisme nucléaire, la taille du noyau, l'activité mitotique et la nécrose. Les carcinomes épidermoïdes sont classés de bien à faiblement différenciés. Le carcinome épidermoïde du type habituel peut être kératinisé ou non kératinisé. Ce dernier est constitué de cellules polygonales progénitrices disposées dans des manteaux ou des nids, avec la présence de ponts intercellulaires (Figure 13).

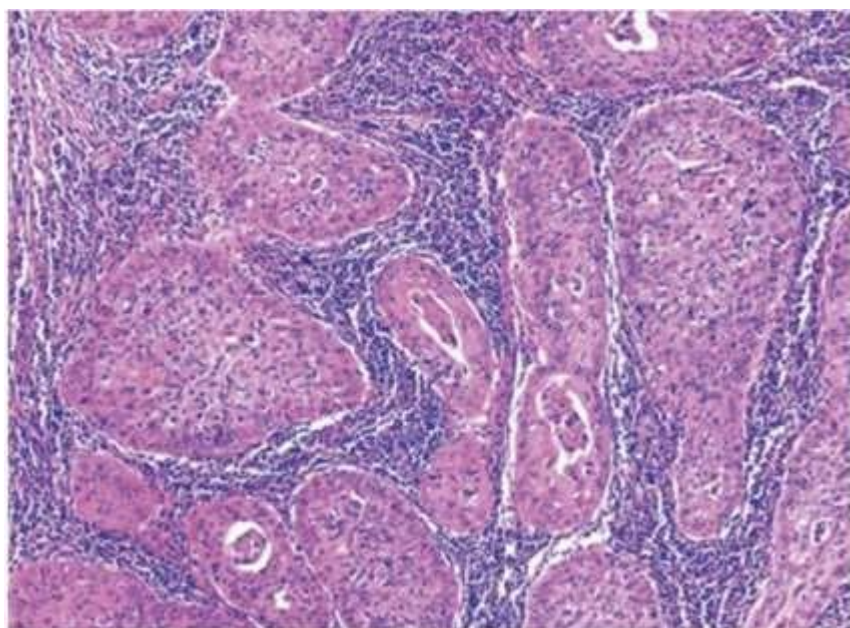


Figure 13: Cellules polygonales disposées dans des manteaux ou des nids avec la présence de ponts intercellulaires

On peut observer une kératinisation individuelle mais pas la formation de perles cornéennes (Figure 13). Les cytoplasmes sont éosinophiles et denses à cause de la kératinisation. Des granules de kératohyaline abondantes peuvent être observés [15].

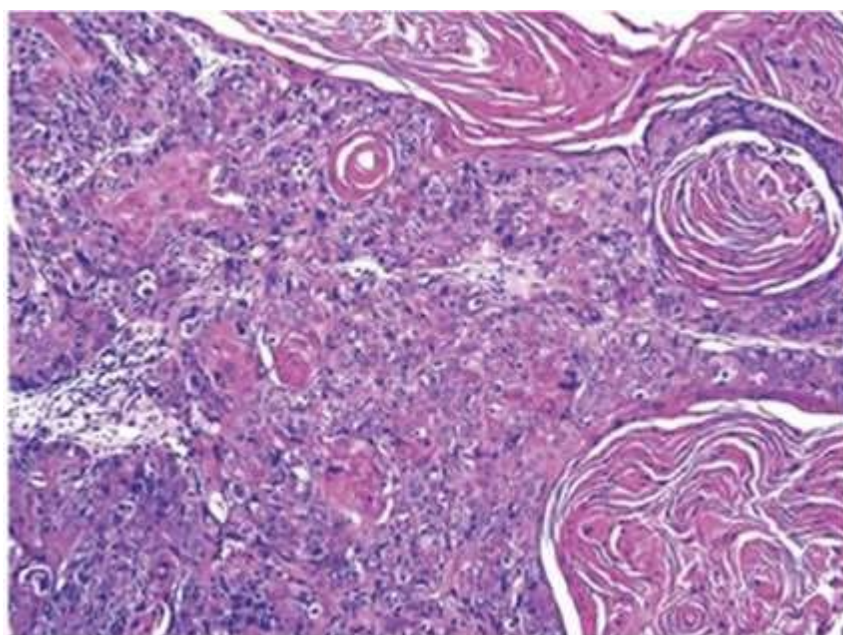


Figure 14: Représentation graphique d'une kératinisation individuelle, mais pas la formation de perles cornéennes.

2.5.1 Sous types histologique du carcinome épidermoïde

❖ Carcinome épidermoïde basaloïde

C'est une variante agressive. Il est composé de nids de cellules malpighiennes basales d'aspect immature, similaires à celles trouvées dans les carcinomes cervicaux in situ. La kératinisation individuelle peut être observée, mais la formation de perles cornéennes est rare.

Il existe un pléomorphisme nucléaire, une activité mitotique marquée, une nécrose d'aspect géographique et une comedonecrose. Il est associé à une infection à HPV à haut risque. Il est admis à un stade clinique avancé et à un pronostic sombre, contrairement à l'épithélium à basocellulaire, entité avec laquelle un diagnostic différentiel doit être effectué [16].

❖ Carcinome verruqueux à cellules malpighiennes

Il s'agit d'un carcinome épidermoïde très bien différencié, caractérisé par une hyperkératose ondulante, une surface verruqueuse et un bord d'aspect bulbeux «infiltrant» poussant. Le cytoplasme des cellules néoplasiques est abondant et l'atypie nucléaire est minime.

Les modifications cytopathologiques associées à l'infection à HPV ne sont pas identifiées. Il s'agit d'un néoplasie légèrement agressif qui peut se reproduire sans présenter de métastase. Contrairement aux condylomes acumines, ses projections papillaires sont larges sans septa fibro-vasculaire et les koilocytes ne sont pas identifiés [16].

❖ **Carcinome épidermoïde condylomateux**

Il s'agit d'un carcinome d'aspect condylomateux a faible grossissement. Il présente une architecture similaire à celle du condylome acumine ou à celle des lésions bowenoides de la vulve. Le contour est infiltrant et la présence d'atypie koilocytaire est caractéristique de cette variété [16].

❖ **Carcinome épidermoïde de type papillaire**

Il s'agit d'un carcinome épidermoïde caractérisé par la formation de papilles épaisses ou minces avec des septa de tissu fibro-connecteur, recouvert d'un épithélium présentant des caractéristiques similaires à celles du carcinome in situ. Contrairement au carcinome condylomateux, il manque l'atypie koilocytaire et l'aspect Bowenoides. Compte tenu de son profil de croissance dans les biopsies superficielles, il est souvent impossible de déterminer la présence d'une invasion [16].

❖ **Carcinome épidermoïde squamo-transitionnel**

Il s'agit d'une variété peu fréquente du carcinome cervical, survenant chez les femmes atrophiques ; du point de vue histologique, il est impossible de le distinguer du carcinome de la vessie urothéliale. Il peut être trouve sous une forme pure ou avec des zones de différenciation malpighiennes. Il se caractérise par un profil de croissance papillaire avec des fibro-vasculaires recouverts d'un épithélium stratifié atypique d'aspect urothéliale ou malpighien. La métaplasie transitionnelle ne s'est pas avérée être une lésion précurseur [16].

❖ **Carcinome épidermoïde lympho-épithélium**

Le cancer épidermoïde ressemble à un lympho-épithélium. Semblable à son homologue de la région de la tête et du cou, ce sous-type comprend des nids de cellules malpighiennes ou des trabécules mal différenciées et entoure d'un

infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire riche en éosinophiles. Les cellules néoplasiques sont polygonales, avec un noyau bien vésiculaire et un cytoplasme éosinophile aux bords mal définis. Ceci explique pourquoi le diagnostic par biopsie est décourageant. Le pronostic est favorable, les métastases ganglionnaires métastatiques étant inférieures à celles d'autres variétés de carcinomes épidermoïdes [16].

II.4.4.1 Précurseurs des lésions glandulaires

❖ Adénocarcinome in situ (AIS)/ néoplasie glandulaire intraépithéliale cervicale à haut risque.

Ceci est défini comme une lésion intraépithéliale qui contient un épithélium glandulaire d'aspect malin et qui comporte un risque important de développer un adénocarcinome invasif s'il n'est pas traité. La présentation la plus fréquente consiste en une découverte cytologique de cellules glandulaires atypiques endocervicales, fréquemment associées à des LIEHG [17]. Il est associé aux types d'HPV à haut risque, principalement les types 16 et 18. Morphologiquement, il est caractérisé par la présence de cellules épithéliales atypiques qui remplacent la couverture des glandes endocervicales normales. Les cellules néoplasiques sont cylindriques, elles sont disposées dans un arrangement pseudo-stratifié et on trouve fréquemment une déplétion du contenu muqueux du cytoplasme. Le profil lobulaire est conservé car les cellules anormales sont réparties le long des contours glandulaires préexistants (Figure 14). L'adénocarcinome in situ de type endocervical «habituel» est la forme la plus fréquente. Il présente des noyaux hyperchromatiques agrandis avec une chromatine épaisse et, parfois, un noyau proéminent.

La différenciation intestinale avec des cellules calciformes peut être observée, ou la morphologie «endometriode», caractérisée par la présence de noyaux plus petits et de rares vacuoles de mucus au pôle apical du cytoplasme. Il est parfois possible d'identifier des cellules neuroendocrines ou cellules de Paneth. Il est important de reconnaître les zones de différenciation intestinale dans les glandes endocervicales, car leur présence indique presque toujours une lésion précancéreuse ou cancéreuse, même lorsque l'atypie cellulaire est

légère. Une variante morphologique appelée "Stratified Mucinous Intraépithélial Lésion" (SMILE) a été décrite. Il s'agit d'un épithélium stratifié constitué de cellules avec des noyaux atypiques contenant de petites vacuoles avec de la mucine ou un cytoplasme clair dans toutes ses couches. De plus, de nombreuses mitoses et corps apoptotiques sont observés, ainsi qu'un indice de prolifération élevé. Les SMILE sont généralement associées aux LIEHG et / ou AIS. Il existe des lésions d'atypie cytotologique appelées précédemment «dysplasie glandulaire endocervicale» (EGD) ou «Néoplasie glandulaire intraépithéliale cervicale de bas grade» avec modifications cytotologiques et d'atypie non conformes à AIS /CIN de haut grade. Cependant, les critères ne sont pas bien définis et la reproductibilité est très faible. Par conséquent, il n'est pas considéré comme une entité spécifique [17].

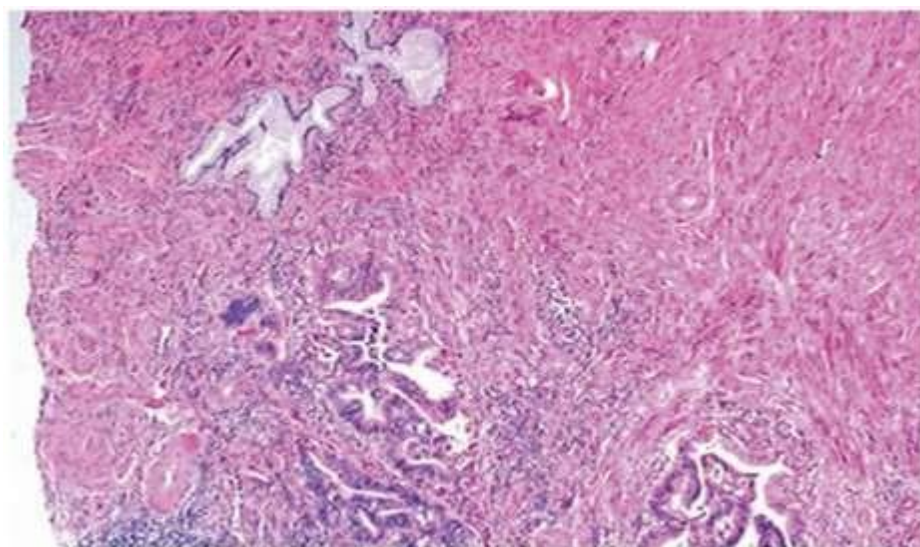


Figure 15: néoplasie glandulaire intraépithéliale cervicale à haut risque.

Le profil lobulaire est conservé car les cellules anormales sont réparties le long des contours glandulaires préexistants.

❖ **Adénocarcinome précoce**

Contrairement aux néoplasies malpighiennes et aux néoplasies glandulaires, il n'y a pas de consensus pour déterminer les adénocarcinomes micro-invasifs. La SGO (Société des oncologues gynécologiques) applique ce terme aux adénocarcinomes qui infiltrent le stroma en un ou plusieurs points situés à une profondeur inférieure à 3 mm de la base de l'épithélium et en l'absence de perméation lympho-vasculaire. La FIGO (Fédération internationale de

gynécologie et d'obstétrique) les définit comme des adénocarcinomes invasifs diagnostiqués uniquement par une évaluation microscopique et classés en stade clinique IA.

Le stade clinique IA1 correspond à un adénocarcinome avec invasion du stroma mineur de moins de 3 mm de profondeur et jusqu'à 7 mm en extension horizontale. La présence d'invasion lympho-vasculaire n'affecte pas le stade.

Parce qu'il n'y a pas de consensus, il est recommandé, dans le néoplasme invasif, de déterminer la profondeur de l'invasion sans l'utilisation du terme « micro invasion ». Notamment, dans les adénocarcinomes dont l'invasion est inférieure à 3 mm, l'incidence des ganglions lymphatiques positifs est inférieure à 1% [16].

❖ **Adénocarcinome endocervical**

L'adénocarcinome endocervical correspond à 10-25% des carcinomes cervicaux. Leur augmentation est due à l'amélioration des méthodes de dépistage et à une meilleure identification des lésions glandulaires. Quarante-quatre pour cent des adénocarcinomes endocervicaux sont associés à une infection à HPV à haut risque ; les plus fréquents sont les génotypes 18, 16 et 45. Ses manifestations cliniques comprennent des métrorragies et une tumeur cervicale d'aspect exophytique, avec des foyers d'ulcérations ou un profil infiltrant.

Sous types histologiques d'adénocarcinome endocervical du type habituel

Il est le plus fréquent et correspond à 90% de tous les adénocarcinomes du col utérin. Macroscopiquement, la plupart ont un aspect exophytique. Histologiquement, ils présentent un profil architectural complexe, constitué de glandes disposées en structures cribriformes et papillaires avec la présence de muco-production. Les cellules néoplasiques présentent une stratification, une activité mitotique, un agrandissement nucléaire et un hyperchromasie, ainsi que des noyaux proéminents. Les cytoplasmes peuvent être éosinophiles (Figure 16) ou clairs [17].

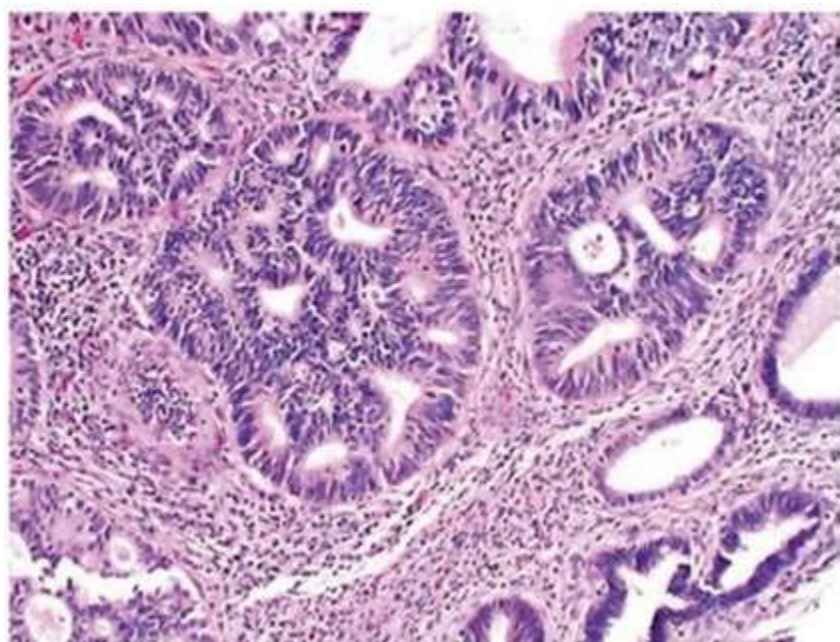


Figure 16: Adénocarcinome endocervicale de type habituel.

Le cytoplasme peut être éosinophile ou clair [17].

❖ **Adénocarcinome mucineux**

Celui-ci est classé en quatre variantes : type habituel, type gastrique (adénocarcinome à déviation minimale), type intestinal et cellules en anneau à la « chevalière ». L'adénocarcinome mucineux de type habituel correspond à un adénocarcinome mucoproduiteur qui ne peut être classé dans aucune autre variante spécifique. Les adénocarcinomes de type gastrique (adénocarcinome à déviation minimale) correspondent à 1% des adénocarcinomes cervicaux et, dans la plupart des cas, ne sont pas liés à l'HPV. Une association avec le syndrome de Peutz-Jeghers a été rapportée. Histologiquement, il correspond à un adénocarcinome très bien différencié entouré de stroma qui ne présente que peu ou pas de réaction desmoplastique dans certaines zones. Les cas de différenciations gastrique présentent des cellules avec un cytoplasme clair et des contours nets, avec un noyau large hyper-chromatique. Dans l'analyse immunohistochimique, les cellules sont positives pour MUC6 et HIK1083. Leur comportement est plus agressif que les adénocarcinomes conventionnels.

L'adénocarcinome mucineux de type intestinal est similaire à celui qui est originaire de la muqueuse intestinale, avec la présence de cellules calciformes, argentaffine et Paneth. Il est associé à l'HPV.

❖ **Adénocarcinome endométrioïde**

Cela représente 5% des adénocarcinomes endocervicaux et est associé à l'infection à HPV à haut risque. Histologiquement, ils sont similaires à son homologue originaire de la cavité endométriale. Par immunohistochimie, ils sont positifs de manière diffuse pour la p16 et expriment l'ACE ; contrairement aux adénocarcinomes endométrioïde de la cavité endométriale, ils sont négatifs pour le récepteur des œstrogènes et la vimentine. Leur pronostic est meilleur que celui des adénocarcinomes mucineux de type habituel [17].

❖ **Adénocarcinome villoglandulaire**

Cela se présente chez les jeunes femmes (âge moyen de 35 ans) et est associée à une infection à HPV à haut risque. Cliniquement, ce sont des tumeurs exophytiques. Histologiquement, ils montrent un motif exophytique constitué de structures villosités ou papillaires couvertes par un épithélium cylindrique de type endocervical, avec une atypie légère ou modérée et une diminution de la muco-production. Quand il est superficiel, son pronostic est excellent. Néanmoins, le pronostic change si le composant invasif est peu différencié ou s'il présente une perméation lymphovasculaire [17].

❖ **Adénocarcinome à cellules claires**

Il est peu fréquent dans le col de l'utérus et peut se produire chez les jeunes femmes présentant des antécédents d'exposition sporadique au diéthylstilbestrol dans l'utérus. Il peut être associé à une infection à HPV à haut risque. Histologiquement, ils sont rangés dans un motif tubulaire-kystique, papillaire ou solide. Les cellules sont claires ; certaines ont la forme d'un tack et d'un haut grade. Des globes intra-ou extracellulaires hiliaires peuvent être observés. Le pronostic est similaire à celui de l'adénocarcinome endocervical conventionnel [17].

❖ **Carcinome derous**

Cette néoplasie est extrêmement rare dans le col de l'utérus et ressemble à celle originaire de l'endomètre, des trompes ou de l'ovaire. Il est le plus souvent associé à l'HPV chez les jeunes femmes. Il est organisé dans un motif papillaire complexe recouvert de cellules cubiques avec un haut grade nucléaire. L'exfoliation des cellules ou des corps de psammome peut être observée. Le comportement est associé à l'âge du patient, au stade clinique avancé, aux tumeurs supérieures à 2 cm, à l'invasion supérieure à 1 cm et à la présence d'une perméation lymphovasculaire [17].

II.5 Prévention du cancer du col utérin

II.5.1 Prévention primaire : La vaccination

Parce qu'on sait l'HPV est un facteur étiologique et que la prévention de la propagation du HPV est une stratégie de santé importante, des vaccins prophylactiques ont été développés. En 2006, la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis a approuvé le premier vaccin contre l'HPV. Gardasil R est un vaccin quadrivalent mis au point par les laboratoires Merck pour protéger les individus contre les stéréotypes 6, 11, 16 et 18 du HPV. En 2009, la FDA a approuvé un deuxième vaccin bivalent (Cervarix R de GlaxoSmithKline) spécifique aux serotypes 16 et 18 du HPV [18]. Les deux vaccins ont été développés en utilisant l'expression recombinante de protéines obtenues à partir de la capsid virale (L1), qui s'auto-assemble lors de l'expression pour former des structures appelées pseudo-particules virales (VLP), qui sont similaires à celles trouvées dans les virions complets. Ces VLP induisent un effet antigénique important sans induire d'infection et atteignent des niveaux d'anticorps 100 fois supérieurs à ceux observés dans les infections naturelles [18]. Le tableau I énumère les caractéristiques les plus importantes de ces deux vaccins.

L'administration de routine a été recommandée pour les deux vaccins chez les filles et les garçons âgés de 11 à 12 ans ; cependant, l'administration peut commencer chez les enfants dès l'âge de 9 ans. L'administration de ces vaccins est également recommandée chez les femmes âgées de 13 à 26 ans n'ayant

jamais été vaccinées ou qui n'ont pas complété les trois doses recommandées. Si une femme a atteint l'âge de 26 ans avant d'avoir terminé les trois doses, les doses en attente peuvent être administrées après l'âge de 26 ans. Idéalement, le vaccin devrait être administré avant le début de l'activité sexuelle [18]. Plusieurs études randomisées ont démontré l'efficacité des vaccinations contre l'HPV. L'efficacité du vaccin quadrivalent a été établie dans les études FUTURE I et FUTURE II. Dans les deux études, une efficacité de 100% a été obtenue pour la prévention des lésions dues aux HPV 6/11/16/18. Le vaccin a également montré une efficacité de 75% pour prévenir les néoplasies vaginaux intra épithéliales. Une efficacité tout aussi élevée a été trouvée pour sa capacité à prévenir les lésions bénignes de la vulve et du vagin pouvant être causées par des types HPV non liés au vaccin [18]. L'efficacité du vaccin bivalent a été évaluée dans le cadre de l'étude PATRICIA randomisée à double insu. Dans l'étude PATRICIA, les patientes vaccinées ont montré une efficacité de 100% pour la prévention des lésions causées par les HPV 16 et 18. En outre, il a démontré une efficacité de 100% dans la prévention des adénocarcinomes in situ et réduit le risque de lésions intra-épithéliales de haut grade causées par des types HPV non liés au vaccin. Le fait qu'une femme reçoive l'intégralité du protocole de vaccination ne l'exempte pas des analyses cytologiques régulières du col de l'utérus et du vagin, qui favorisent la détection précoce de lésions de toutes sortes [18].

II.5.2 Principes physiopathologiques des tests

- ❖ La cytologie du col utérin (aussi appelé **test de Papanicolaou** ou test Pap ou frottis de Papanicolaou)

En 1940, George Papanicolaou a découvert que les cellules extraites de l'apex du vagin pouvaient refléter des modifications du col utérin qui, au fil du temps, conduisait au cancer du col de l'utérus. Aujourd'hui, la cytologie cervicale est généralement obtenue par un médecin.

Une fois que la femme a été informée de l'objectif du test et a donné l'autorisation de le faire, elle est examinée dans la position de lithotomie. Avec un speculum dans le vagin et en utilisant soit une spatule et / ou une brosse, les cellules sont raclées du col de l'utérus et ensuite réparties sur une lame

de verre et fixées avec du cytospray (ou sèches cheveux dans certaines juridictions). Alternativement, les cellules sont placées dans un milieu liquide (tel que ThinPrep., Bedford, MA d'Hologic) ou BD SurePath™ (Franklin Lakes, NJ). Cet échantillon est traité dans un laboratoire avec différents colorants et lu par un cytotechnicien et/ ou un cytologiste. Les résultats sont rapportés à l'aide du système de classification Bethesda 2014[19].

- ❖ **Avantages de la cytologie cervicale** : Les avantages de la cytologie cervicale sont que le test est facile à apprendre à réaliser et que les consommables (c'est-à-dire la spatule) sont peu coûteux.
- ❖ **La cytologie en phase liquide** a été mise au point pour réduire le temps nécessaire à l'évaluation de chaque échantillon, ainsi que pour réduire le nombre de rapports de cytologie cervicale non satisfaisants, et pour permettre au liquide résiduel d'être disponible pour l'évaluation du HPV; il peut être automatisé. Cependant, une revue systématique et une méta-analyse de la cytologie en milieu liquide montrent que sensibilité et spécificité sont les mêmes que pour la cytologie conventionnelle [19].
- ❖ **Le test à l'acide acétique ou inspection visuelle après application de l'acide acétique (IVA)**

L'acide acétique à 5% provoque une coagulation ou une précipitation réversible des protéines cellulaires. Il provoque également un gonflement du tissu épithélial au niveau de l'épithélium cylindrique et des régions présentant notamment des anomalies de l'épithélium pavimenteux. Par ailleurs, il entraîne une déshydratation des cellules et facilite la coagulation et l'élimination du mucus sur le col utérin.

Avant l'application de l'acide acétique, l'épithélium pavimenteux normal apparaît rose et l'épithélium cylindrique rouge, à cause de la réflexion de la lumière à partir du stroma sous-jacent richement vascularisé.

Lorsqu'on applique de l'acide acétique sur un épithélium contenant de fortes quantités de protéines cellulaires, la coagulation sera maximale et masquera la couleur rouge du stroma. Cette réaction acidophile se traduit par un blanchissement notable de l'épithélium malpighien comparé à la couleur rosâtre habituelle de l'épithélium cervical pavimenteux normal environnant.

Cet effet, généralement visible à l'œil nu, dépend donc des taux de protéines cellulaires présentes dans l'épithélium malpighien. Les modifications de coloration les plus perceptibles s'observent dans les zones qui sont le siège d'une intense activité nucléaire et dont les taux d'ADN sont élevés.

Ainsi, quand on badigeonne d'acide acétique un épithélium pavimenteux normal, l'acide ne provoque qu'une légère coagulation dans la couche cellulaire superficielle, car l'activité nucléaire y est faible. Malgré qu'en profondeur, les cellules contiennent plus de protéines nucléaires, l'acide acétique ne peut y pénétrer suffisamment et la précipitation qui en résulte ne suffit pas à masquer la couleur rose du stroma sous-jacent.

Au contraire, les dysplasies et les cancers invasifs présentent de fortes quantités de protéines nucléaires (étant donné le grand nombre de cellules indifférenciées), si bien que la coagulation est maximale et empêche la lumière de passer à travers l'épithélium malpighien. Par conséquent, le réseau vasculaire sous épithélial est masqué et l'épithélium malpighien apparaît nettement blanc. Dans le cas d'une CIN, la réaction acidophile est limitée à la zone de remaniement, près de la jonction pavimento-cylindrique, tandis que dans le cas d'un cancer, cette réaction affecte souvent la totalité du col.

L'apparition d'une réaction acidophile ne se limite pas aux néoplasies cervicales intra épithéliales (CIN) et au cancer débutant, elle est aussi observée dans la métaplasie pavimenteuse immature, l'épithélium en cours de cicatrisation et de régénération (associé à une inflammation), la leucoplasie (hyperkératose) et le condylome.

L'aspect du CIN et du cancer invasif infra clinique, apparaît dense, épais et opaque, avec des bords bien délimités par rapport à l'épithélium malpighien normal environnant. L'épithélium acidophile dans la métaplasie immature, l'inflammation, ou en cours de régénération, apparaît moins blanc, opalescent, plus mince et souvent translucide, aux contours mal définis, avec une distribution inégale.

En présence d'une inflammation ou d'une cicatrisation, la réaction acidophile est largement répandue sur tout le col utérin et ne se limite pas à la zone de remaniement. D'autre part, l'effet de l'acide acétique se dissipe rapidement

dans le cas de la métaplasie immature et de l'inflammation (en moins d'une minute), tandis que les modifications acidophiles associées aux lésions CIN et aux stades précoces du cancer invasif infra clinique, apparaissent rapidement et persistent quelques minutes : entre 3 et 5 minutes dans le cas des CIN de haut grade (2 et 3) et du cancer invasif.

Sous l'effet de l'acide acétique, la leucoplasie et le condylome se manifestent par l'apparition d'une zone blanc-grisâtre bien nette.

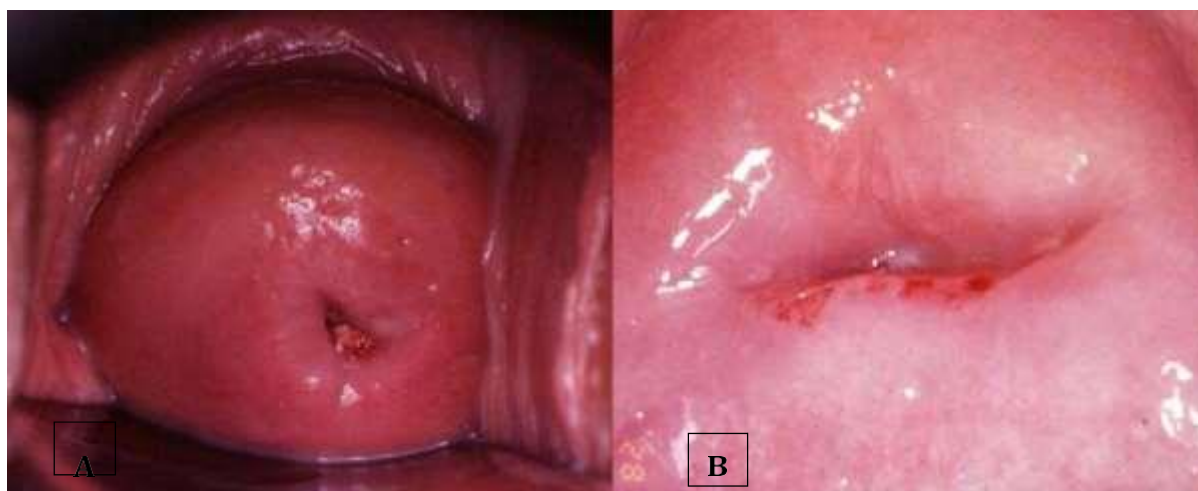


Figure 21 : Col négatif (A) et positif (B) à l'acide acétique [5].

❖ **Le test au lugol ou Inspection visuelle après application au lugol (IVL) ou test de Schiller**

L'épithélium métaplasique normal pavimenteux est riche en glycogène, tandis que les lésions CIN ou le cancer invasif ne contiennent pas de glycogène ou très peu. L'épithélium cylindrique, lui aussi, ne contient pas de glycogène, de même que l'épithélium pavimenteux métaplasique immature qui n'est que rarement ou partiellement glycogéné.

L'iode étant glycophile, une solution iodée sera donc absorbée par un épithélium riche en glycogène. C'est la raison pour laquelle, l'épithélium pavimenteux normal riche en glycogène prend une coloration noire ou brun acajou après application d'iode.

L'épithélium cylindrique qui ne contient pas de glycogène, ne prend pas la coloration à l'iode, et peut même paraître légèrement décoloré à cause de la fine pellicule déposée par la solution iodée. De même, les zones tapissées par

un épithélium pavimenteux métaplasique immature restent iodo-négatives ou ne prennent que partiellement la coloration à l'iode.

En cas d'érosion des couches cellulaires superficielles et intermédiaires associée à une inflammation de l'épithélium pavimenteux, ces zones ne prennent pas la coloration à l'iode et apparaissent nettement décolorées sur un fond brun ou noir.

Les zones affectées par un CIN ou un cancer invasif sont également iodonégatives (puisqu'elles sont déficientes en glycogène) et apparaissent sous l'aspect de régions jaune moutarde ou safran, épaisses.

Les zones leucoplasiques (hyperkératose) sont elles aussi iodo-négatives.

Quant aux condylomes, ils peuvent occasionnellement prendre la coloration à l'iode de façon partielle.

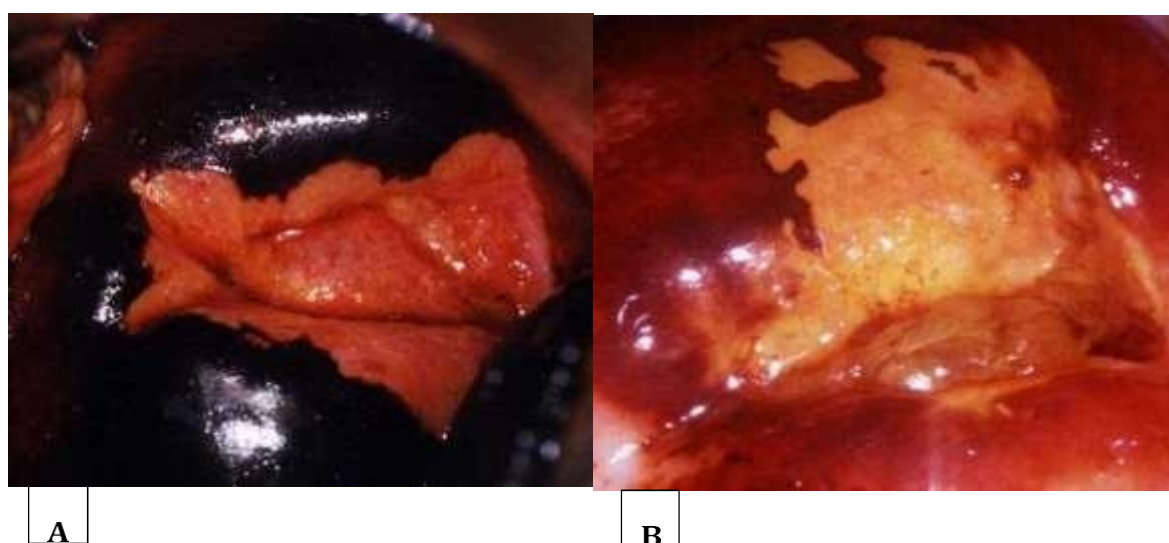


Figure 22: Col négatif (A) et positif (B) au soluté de lugol [5]

❖ Test de HPV oncogène

Une infection persistante à HPV oncogène est la cause connue de la dysplasie cervicale et, en fin de compte, le cancer. Le tractus génital peut être prélevé pour la recherche d'HPV oncogène. Il existe un certain nombre de tests commerciaux disponibles pour évaluer la présence ou l'absence des types d'HPV oncogènes (à savoir, hybride capture 2 [HC2], test d'ADN produit par Qiagen [Hilden, Allemagne], aussi appelé le Digen. Test HPV ou des types spécifiques d'HPV oncogènes (c.-à-d. Cobas. Test HPV de Roche Molecular

Diagnostics (Pleasanton, CA). Le nombre de types d'HPV détectés varie légèrement d'un test à l'autre. On sait que la prévalence diminue avec l'âge de la femme. L'utilisation d'un test HPV chez les femmes de plus de 30 ans est plus susceptible de retrouver une infection persistante à HPV associée à une dysplasie par rapport à une infection transitoire observée chez les femmes plus jeunes.

❖ **Colposcopie**

Il permet un agrandissement (5 à 15 fois) et illumine le col. Le col de l'utérus est examiné une fois le speculum mis en place, puis à nouveau après l'application d'acide acétique. Les aspects indiquant une dysplasie de haut grade incluent une lésion blanche bien marquée près de JSC, en particulier si le schéma vasculaire est anormal avec ponctuation ou mosaïsme

❖ **La cryothérapie**

La cryothérapie signifie que les cellules sont exposées à des températures de -20 °C pendant plus d'une minute et subissent ainsi une cryonécrose. La cryothérapie est principalement utilisée pour traiter les petites lésions de l'exocol. La cryothérapie ne laisse aucune pièce histologique pour l'évaluation. La procédure consiste à visualiser le col de l'utérus, la sonde de cryothérapie avec sa pointe circulaire métallique est appliquée sur l'exocol et un gaz réfrigérant (oxyde nitreux ou dioxyde de carbone) est autorisé à s'écouler dans l'instrument en refroidissant la pointe en métal. Pour les tissus cervicaux, la recommandation est de 3 minutes, laissez décongeler pendant 5 minutes, puis recongelez pendant 3 minutes [20].

❖ **Procédure excisionnelle électro chirurgicale à l'anse (LEED)**

La LEED ou résection à l'anse diathermique (RAD) ou excision à l'anse large de la zone de transformation implique l'utilisation d'un fil fin pour exciser une lésion du col de l'utérus. Les anses sont de différentes tailles et formes. Les anses sont reliées à un appareil portable qui permet les réglages de coupe ou de coagulation. La pièce à main est attachée à un générateur de courant électro chirurgical. L'évacuateur de fumée est utilisé pour minimiser le panache.

Lorsque vous effectuez une RAD, vous devez utiliser un speculum recouvert d'un plastique. Le col est généralement badigeonné avec du Lugol fort pour assurer que le médecin puisse voir l'extension de la lésion. Certains médecins utilisent l'anesthésie pour minimiser l'inconfort de la femme durant la procédure. Certains médecins ajoutent de l'épinephrine ou vasopressine.

❖ **Le laser :**

Le laser implique l'utilisation d'un faisceau lumineux de très haute énergie pour évaporer ou exciser les cellules des lésions de haut grade. Le laser fonctionne en étant attaché à un colposcope. Un évacuateur de fumée est nécessaire. Toutes les personnes présentes dans la pièce doivent porter des lunettes de protection et des masques pour filtrer les particules évaporées / panache. Tout matériau inflammable (feuilles, rideaux de papier) doit être éloigné de la zone pour réduire le risque d'incendie.

❖ **La conisation au bistouri froid :**

La conisation au bistouri froid est généralement recommandée pour les lésions ou (1) l'étendue endocervicale de la maladie n'est pas visible ; (2) le bilan suggère un adénocarcinome in situ ou une éventuelle malignité ; (3) il existe une divergence significative entre le résultat cytologique et une biopsie dirigée par colposcopie négative.

❖ **Hystérectomie**

L'hystérectomie peut être recommandée lorsque les tests de dépistage et de diagnostic montrent que la maladie persiste après une tentative de traitement conservateur. L'hystérectomie est le moyen définitif pour éliminer la maladie cervicale, en particulier chez une femme qui a terminé sa grossesse. Une hystérectomie implique l'ablation du col de l'utérus et de l'utérus avec ou sans les trompes et les ovaires. Une hystérectomie peut être effectuée par voie vaginale, par voie abdominale avec une incision de Pfannenstiel ou verticale ou par voie laparoscopique [21].

III. METHODOLOGIE

III.1 Cadre et lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée au Centre de Santé de Référence de la Commune IV (CSRéf CIV) du District de Bamako.

III.1.1 Données historique de la commune

a-Présentation du CSREF de la commune CIV

Le centre de santé de référence est situé en plein cœur de la commune CIV, à Lafiabougou. Il a d'abord été la Protection Maternelle et Infantile (PMI) à sa création en 1981 et érigée en CS Réf CIV en juin 2002 pour répondre aux besoins des populations de la commune en matière de santé.

b- Infrastructures

Le centre de santé de référence de la commune IV comporte

- Un bureau des entrées ;
- Une unité de développement social ;
- Une unité de Gynécologie-Obstétrique ;
- Une unité de Chirurgie Générale ;
- Une unité de Médecine Générale ;
- Une unité d'Ophtalmologie ;
- Une unité d'ORL ;
- Une unité de Pédiatrie ;
- Une unité de soins d'animation et de conseils (USAC) ;
- Une unité d'Anesthésie ;
- Une salle d'accouchement ;
- Des salles d'opérations ;
- Une unité de consultation prénatale ;
- Un cabinet dentaire ;

- Un laboratoire ;
- Une salle d'échographie ;
- Une salle des urgences ;
- Un dépôt de médicaments essentiels ;
- Une unité de prise en charge des malades tuberculeux (DAT) ;
- Une unité de brigade d'hygiène ;
- Une morgue ;
- Une mosquée.

c- Personnels

Le personnel du CSRef de la commune IV comprend :

Tableau I : Situation du personnel

Qualification	Nombre
Médecins Spécialistes	25
Médecins Généralistes	28
Pharmaciens	02
Echographe	01
Assistants Médicaux	19
Biologiste	02
Comptables	03
Techniciens Supérieur de Santé(TSS)	20
Techniciens de Santé(TS)	27
Sages-Femmes	26
Infirmières Obstétriciennes	15
Aides-Soignantes	13
Gestionnaires	07
Informaticiens	02
Brigades d'hygiène	05
Chauffeurs	06
Manœuvres	10
Gardiens	03
Attaché d'Administration	08
Lingère	02
Planton	02
Aide Comptable	01
Total	227

III.2 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive retro prospective transversale

III.3 Période d'étude

Elle s'est déroulée sur une période de cinq (05) ans, allant du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2020.

III.4 Population d'étude

Les femmes en activité génitale ayant effectué le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin au CSRéf CIV.

III.5 Critères d'inclusion

Toutes les femmes en activité génitale venues pour le dépistage du cancer du col durant cette période

III.6 Critères de non inclusion

- Femmes déjà suivies pour cancer du col utérin ;
- Femmes enceintes ;
- Femmes ayant bénéficié d'une hystérectomie totale ;
- Femmes en post partum ;
- Femmes en période des menstrues ; Femmes vierges.

III.7 Saisie et analyse des données

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées avec le logiciel SPSS (version 20.0) et Excel 2013. Le logiciel word 2013 a été utilisé pour la rédaction.

Des statistiques descriptives ont été calculées et présentées sous forme de moyenne, médiane et pourcentage selon le type de variable. La prévalence des anomalies cellulaires détectées par d'IVA/IVL a été calculée en divisant le nombre de tests positifs à IVA/IVL sur le nombre total des tests négatifs plus le nombre de tests positifs. Ce calcul de prévalence n'incluait pas les cas de suspicion de cancer, car ces derniers sont des diagnostics et non du dépistage.

Le test Khi-Carre de Pearson a été utilisé pour la recherche de facteur associé au cancer du col. La valeur $p < 0,05$ a été utilisée comme seuil de signification.

III.8 Aspects éthiques

Le dépistage n'est effectué qu'après l'obtention du consentement éclairé de la femme après explication détaillée du protocole d'étude en français ou Bambara avec respect strict de l'anonymat.

V. RESULTATS

V.1 Etude descriptive

V.1.1 Fréquence

Du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2020 (soit une période de 5 ans), environ 4760 patientes ont été dépistées pour le cancer du col utérin dont 210 avaient été suspectées par le test IVA/IVL, soit 4,4%. Parmi ces patientes, les lésions précancéreuses avaient été retrouvées chez 68 patientes soit 1,4%.

V.1.2 Caractéristiques sociodémographiques

➤ Âge

Tableau II : répartition des patients selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage %
Inférieur à 25 ans	873	18,3
25-35 ans	1754	36,8
36-45 ans	1155	24,3
46- 55 ans	622	13,1
56-65 ans	270	5,7
Supérieur à 65 ans	86	1,8
Total	4760	100,0

La tranche d'âge de 25 à 35 ans était la plus représentée (36,8%). L'âge moyen était de 35,98 ans avec des extrêmes allant de 15 ans à 90 ans.

➤ **Régime matrimonial**

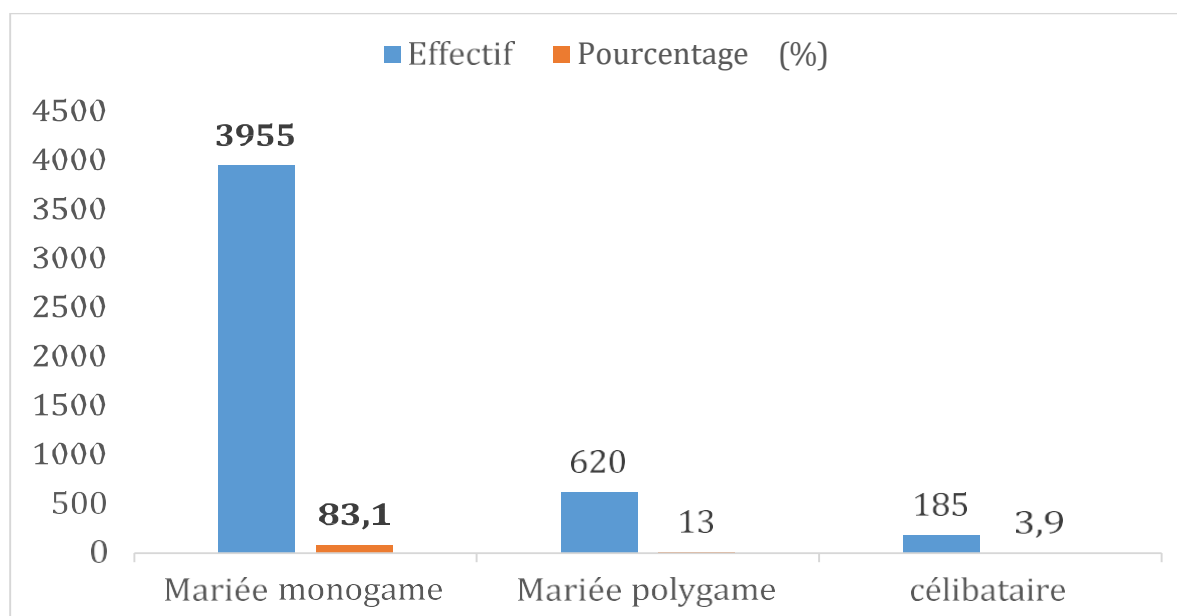


Figure 23 : Répartition des femmes selon le régime matrimonial

La majorité de nos patientes étaient dans un régime monogamique, soit 83,1%.

➤ **Utilisation des moyens de contraception**

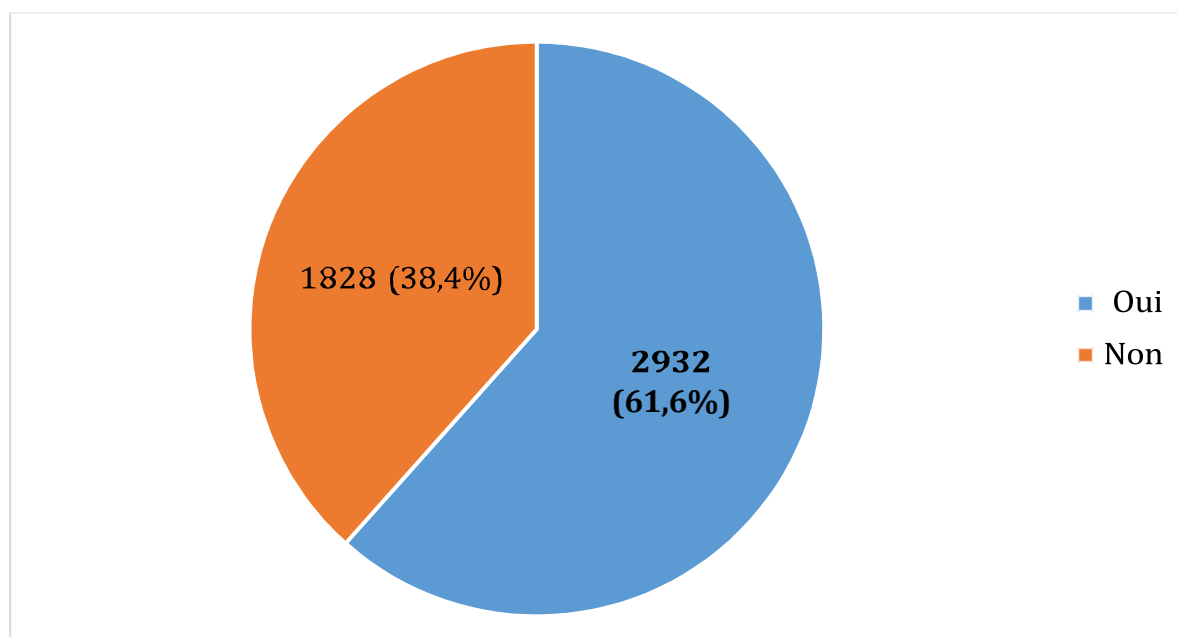


Figure 24 : répartition des femmes selon l'utilisation d'une méthode contraceptive

Plus de la moitié des femmes (61,6%) avaient utilisé une méthode contraceptive.

➤ **Gestité**

Tableau III : répartition des femmes selon la gestité

Nombre de grossesse	Effectif	Pourcentage %
Nulligeste	259	5,4
Primigeste	605	12,7
Paucigeste	1312	27,6
Multigeste	1244	26,1
Grande multigeste	1340	28,2
Total	4760	100,0

Seulement 28,2% des femmes étaient de grande multigeste.

➤ **Parité**

Tableau IV : répartition des femmes selon la parité

Parité	Effectif	Pourcentage %
Nullipare	262	5,5
Primipare	603	12,7
Paucipare	2213	46,5
Multipare	815	17,1
Grande multipare	867	18,2
Total	4760	100,0

Les paucipares ont représenté 46,5% des cas

➤ **Année d'inclusion**

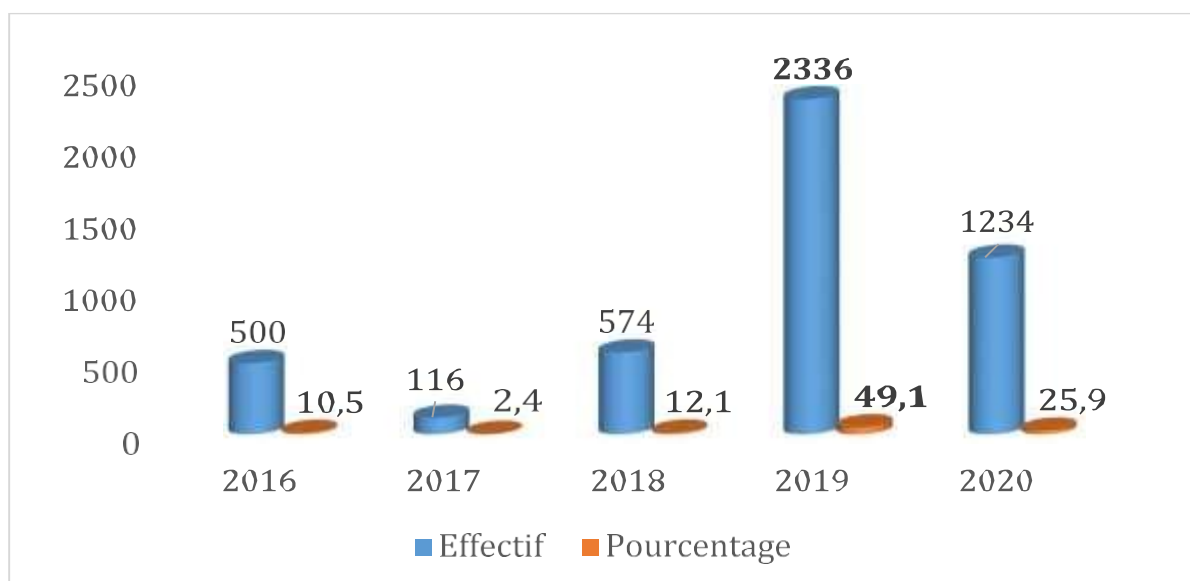


Figure 25 : répartition des femmes selon l'année d'inclusion

La moitié des femmes (49,1) ont été inclus durant l'année 2019.

➤ **Type de visite**

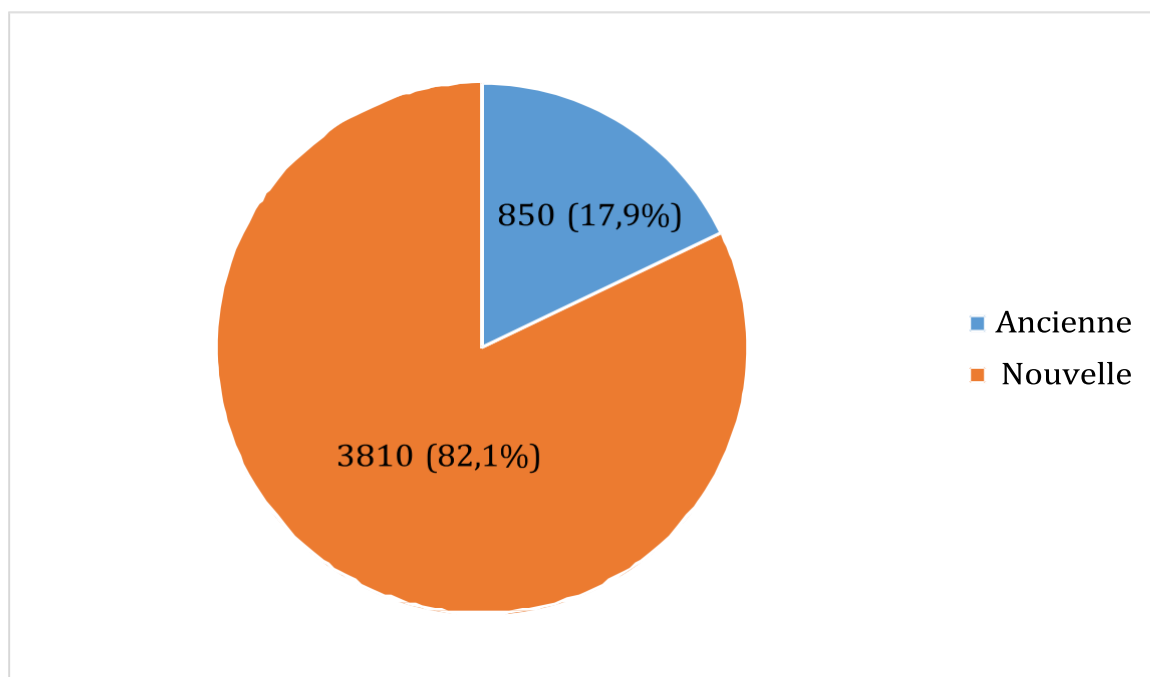


Figure 26 : répartition des femmes selon le type de visite

La majorité des femmes étaient de nouvelles venues (82,1%).

V.1.3 Diagnostic

V.1.3.1 Dépistage du cancer du col utérin par IVA/IVL

Tableau V : répartition des femmes selon le résultat du test IVA/IVL

Résultat d'IVA/IVL	Effectif	Pourcentage %
Négatif	4550	95,6
Positif	210	4,4
Total	4760	100

La prévalence des anomalies cellulaires détectées par l'IVA et l'IVL était de **4,4%**.

V.1.3.2 Confirmation histologique

Tableau VI : Répartition des femmes selon la biopsie

Biopsie	Effectif	Pourcentage %
Réalisée	199	94,8
Perdue de vue	11	5,2
Total	210	100

La biopsie a été réalisée chez 94,8% des femmes ayant des lésions précancéreuses, 5,2% ont été perdues de vue.

V.1.3.3 Résultats histologiques

Tableau VII : répartition des femmes selon le résultat de l'histologie.

Résultats du test	Effectif	Fréquence (%)
Inflammation/cervicite	97	48,7%
CIN1	51	25,6%
CIN2	16	8%
CIN3	1	0,5%
Carcinome épidermoïde	32	16,1%
Adénocarcinome	2	1%
Total	199	100

L'histologie a montré des lésions précancéreuses dans 34,1% des cas et **17,1%** de cancer invasif.

V.1.4 Prise en charge

Tableau VIII : répartition des femmes selon les actions effectuées

Action effectuée	Effectif	Pourcentage %
Rassuré	97	48,7
Cryothérapie	51	25,6
Orientée vers CHU Gabriel TOURE	51	25,6
Total	199	100,0

La cryothérapie a été réalisée chez **25,6%** des patientes et **25,6%** ont été orientée vers CHU-GT.

➤ **Suivi**

Tableau IX : contrôle ou suivi à 6 mois

Contrôle ou suivi à 6 mois	Effectif	Pourcentage %
Cicatrisation complète	47	92.2
Perdue de vue	1	1.9
Récidive	3	5.9
Total	51	100

Nos résultats ont montré un taux de guérison après cryothérapie à **92,2%** au sixième mois,

V.2 Etude analytique

V.2.1 Diagnostic histologique et l'âge

Tableau X : répartition selon le diagnostic histologique et l'âge

Diagnostic histologique	Tranche d'âge						Total
	Inf 25	25-35	36-45	46-55	56-65	Sup 65	
Inflammation /Cervicite	10	33	35	12	6	1	97
CIN1	6	19	14	9	3	0	51
LIEHG	2	10	2	2	1	0	17
Cancer	3	6	11	4	8	2	34
Total	21	68	62	27	18	3	199

Khi2 : 24,98

p=0,05

Les lésions cancéreuses étaient plus fréquentes dans la tranche d'âge de 36-45 ans.

V.2.2 Diagnostic histologique et statut matrimonial

Tableau XI: répartition selon le diagnostic histologique et le statut matrimonial

Diagnostic histologique	Statut matrimonial			Total
	Mariée polygame	Mariée monogame	célibataire	
Inflammation /Cervicite	16	77	4	97
CIN1	7	41	3	51
LIEHG	1	16	0	17
Cancer	9	23	2	34
Total	33	157	9	199

Khi2 : 5,642

p=0,464

Les femmes avec lésions cancéreuses étaient plus élevées dans le régime monogamique (23 cas) comparé aux femmes dans le régime polygamique (9).

V.2.3 Diagnostic histologique et la gestité

Tableau XII: répartition selon le diagnostic histologique et la gestité

Diagnostic histologique	Nombre de grossesse					Total
	Nulligeste	Primigeste	Paucigeste	Multigeste	Grande multigeste	
Inflammation /Cervicite	6	10	21	34	26	97
CIN1	3	9	9	17	13	51
LIEHG	0	1	6	4	6	17
Cancer	0	4	3	8	19	34
Total	9	24	39	63	64	199

Khi2= 18,708

P=0,09

On observe que les lésions cancéreuses augmentent avec le nombre de grossesse.

V.2.4 Diagnostic histologique et parité

Tableau XIII: répartition selon le diagnostic histologique et parité

Diagnostic histologique	Parité					Total
	Nullipare	Primipare	Paucipare	Multipare	Grande multipare	
Inflammation/ Cervicite	6	10	44	20	17	97
CIN1	3	7	9	20	12	51
LIEHG	0	1	8	4	4	17
Cancer	0	4	9	8	13	34
Total	9	22	70	52	46	199

Khi2= 21,923

P=0,06

Les lésions cancéreuses étaient plus fréquentes chez les grandes multipares, soit 13 cas (6,5%).

V.2.5 Evolution de la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses

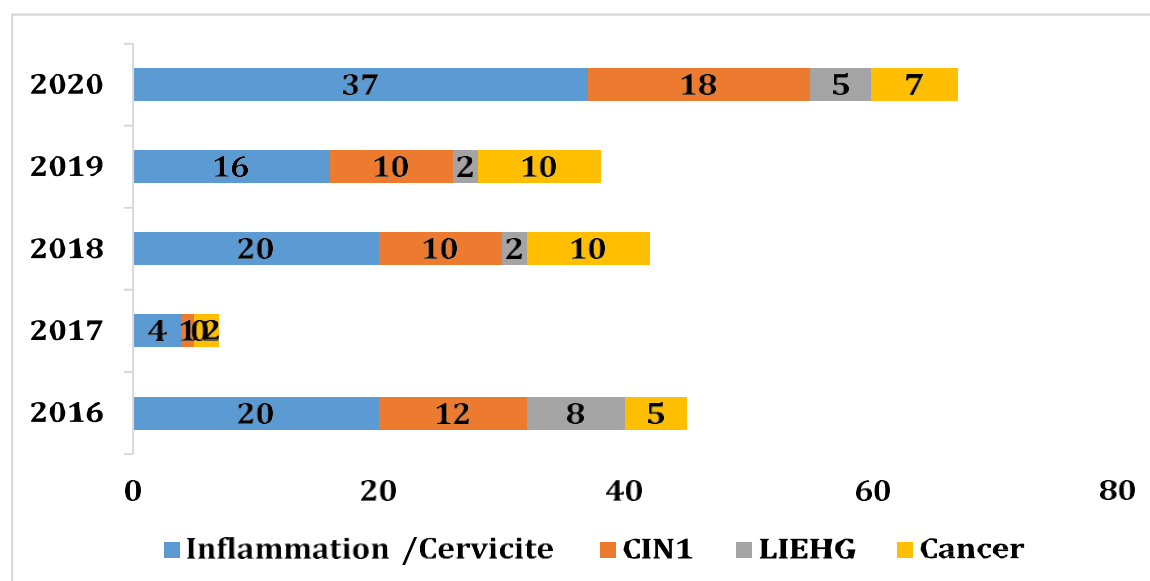


Figure 27 : la prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses sur une période de 05 ans

VI. COMMENTAIRE ET DISCUSSION

Au cours de notre étude le test visuelle IVA /IVL a été positif chez 210 patientes sur un total de 4760 soit une prévalence de 4,4%.

Parmi ces 210 femmes, 199 ont réalisées la biopsie soit 94,8%, l'histologie a montré des lésions précancéreuses dans 34,1% des cas, qui ont été traité et suivi durant une période de 12 mois.

VI.1 Aspects sociodémographiques

VI.1.1 Age

Dans notre étude la tranche d'âge de 25-35 ans était la plus représentée avec 36,8% avec une moyenne d'âge de 35,98 ans \pm 12,370 avec des extrêmes de 15 et 90 ans. Notre résultat est proche de celui de Kouyaté B [22] qui a trouvé une moyenne de 38,05 ans \pm 13,15 et des extrêmes de 15 et 87 ans et Djim F [23] qui a trouvé une moyenne de 39 ans \pm 10,66 avec des extrêmes de 18 et 77 ans. Nous n'avons pas trouvé de liens entre la survenue des lésions et l'âge ($p=0,05$). Dans notre contexte, ceci s'explique par les rapports sexuels et le mariage précoces qui sont une réalité courante, ce qui augmentent le risque de survenue des infections sexuellement transmissibles comme le HPV et d'autres cofacteurs liés à l'immaturité cellulaire cervicale et comportements sexuels.

VI.1.2 Régime matrimonial

Dans notre étude, la majorité de nos patientes étaient dans un régime monogamique avec 83,1%. Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin ont prédominé chez les femmes qui vivaient en régime monogamique avec 40,2% des cas. Ce résultat est inférieur à celui de Diabaté K [24] qui avait trouvé 53,1% des cas de monogamie et diffère de ceux de Djim F [23], Kouyaté B [22] et Traore O D [25], qui avaient trouvés respectivement 53,5%; 54,1% et 46,8% des cas de polygamie. Cependant nous n'avons pas trouvé de lien entres les lésions précancéreuses et cancéreuses et le statut matrimonial ($p=0,464$).

De ce fait le régime matrimonial n'étant pas considérée comme un facteur de risque direct de survenue du cancer du col utérin ; mais avec des rapports

sexuels souvent non protégés, elle augmente le risque d'IST surtout en polygamie. Dans notre contexte la fréquence élevée de ces lésions peut s'expliquer par le fait que la majorité de nos patientes étaient dans un régime monogamique.

VI.1.3 Antécédents Gynéco-Obstétricaux :

VI.1.3.1 Utilisation de méthode contraceptive :

La notion de contraception a été retrouvée dans 61,6% des cas. Ce résultat est largement supérieur à celui de Niang S [26] et Djim F [23] qui ont trouvé 35% et 38,9%. La contraception n'intervient pas directement dans la genèse du cancer du col de l'utérus, sauf si elle est associée à d'autre facteur favorisant la transmission des virus (HPV16 et HPV18).

VI.1.3.2 Gestité

Nos travaux ont montré que les grandes multigestes étaient les plus représenté avec 28,2%. Ce résultat est différent de celui de Niang S [26] qui a trouvé une prédominance chez les paucigeste avec 38,3%. Kassé D [27] dans son étude a trouvé une prédominance chez les femmes multigeste avec 29,9%. Nous n'avons pas retrouvé de lien entre la survenue de lésions précancéreuses et cancéreuses du col et la gestité ($p=0,09$), Cependant nous observons une augmentation des lésions avec le nombre de grossesse
Cela pourrait être lié à des facteurs hormonaux liés à la grossesse et le traumatisme cervical lié à l'accouchement.

VI.1.3.3 Parité

Dans notre étude les paucipares ont représenté 46, % et les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin ont prédominé chez les multipares avec 16,1%. Ce résultat est inférieur à ceux de Kouyate B [22] et Diallo A [28] qui ont trouvé respectivement 73% et 39% chez les multipares, Djim F [23] a trouvé 41,2% chez les grandes multipares. Cependant nous pouvons dire qu'il existe une relation entre la survenue des lésions précancéreuses et cancéreuse et la parité ($p=0,03$) Notre résultat concorde avec celui de la littérature qui montre que la multiparité est un réel facteur de risque du cancer du col utérin car les accouchements par leurs traumatismes

répétés occasionné entraînent des remaniements de l'architecture du col qui évoluent vers un état dysplasique [29].

VI.2 Tests visuels IVA /IVL

Les tests visuels ont été positif chez 210 patientes sur un total de 4760 soit une prévalence des anomalies cellulaires détectées à 4,4%.

DJIM F [25] sur 221 femmes 214 ont bénéficié d'un test IVA et IVL soit 214 /221(96 ,8%), par DIABATE K [24] qui a trouvé 35,5% et celui de KASSE D [34] qui a trouvé de 4,5%.

VI.3 Histologie

Dans notre étude, nous avons retrouvé un taux de 25,6% de dysplasie de bas grade ; 8,5% de dysplasie de haut grade et 17,1% de cancer invasif.

Djim F [23] a trouvé 38,5% de dysplasie de bas grade ; 9,6% de dysplasie de haut grade et 23,1% de carcinome épidermoïde.

Kouyate B [22] a trouvé 16,2% de CIN1, 21,6% de CIN2 et CIN3 et 2,7% de carcinome épidermoïde. Khaoula B [30] a trouvé 79% des lésions précancéreuses et 17% de cancer invasif. Kabibou S et al [31] a trouvé 6,81% des lésions précancéreuses et 1,04% de cancer invasif.

De plus, les lésions CIN1, 2 et 3 étaient plus fréquentes chez les femmes plus jeunes, tandis que les cancers étaient observés chez les femmes de 50 ans et plus. D'autres études ont trouvé que les CIN1 sont les lésions les plus fréquentes chez les femmes jeunes [32]. Les CIN2, CIN3 et les carcinomes micro-invasifs ne sont cependant pas rares à cet âge et ils sont souvent découverts dans les 2 à 3 ans suivant un frottis normal [33]. Inversement, chez les femmes âgées de plus de 60 ans, ces lésions sont exceptionnelles si les frottis de dépistage ont toujours été normaux [33]. Toutefois, dans notre contexte, ces femmes adhèrent moins au dépistage, accès difficile de la zone de jonction qui donne des frottis de dépistage normaux peuvent expliqués la prévalence élevée de cancer dans le groupe d'âge de 60 ans et plus.

VI.4 Facteurs de risques des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus

Notre analyse de données montre que le risque de lésions précancéreuses et cancéreuses augmente avec l'âge de la femme, la multiparité est un réel facteur de risque du cancer du col utérin. Par ailleurs, la grande multigestité était également associée à un risque accru des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin par rapport au nulligeste. Aucune association significative n'a été observée entre la polygamie et la survenue des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

VI.5 Traitement et suivi

Au cours de notre étude, 199 biopsies ont été réalisées. Parmi ces patientes 102 ont présenté des lésions précancéreuses et cancéreuses du col à l'histologie dont 48,7% de cervicite; 25,6% de dysplasie de bas grade; 8,5% de dysplasie de haut grade et 17,1% de cancer invasif.

Ainsi 51 patientes soit 25,6% ont bénéficié d'une cryothérapie après biopsie ; 97 cas de cervicites ont été traités et conseillés d'un nouveau test après un an. Les lésions précancéreuses ont été suivies sur une période de douze mois. Au cours de cette étude, nos résultats ont démontré un taux de guérison après cryothérapie à 92,2% au sixième mois, 51 cas soit 25,6% des lésions ont été orientées vers le CHU Gabriel TOURE. Notre taux de cryothérapie est supérieur à ceux de Kouyaté B [22] celui de Djim F [25] et Diarra L [34] qui ont trouvé respectivement 16,2%; 32,7% et 20,70% des cas.

CONCLUSION

Malgré les efforts, la fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses restent encore élevée. Il est nécessaire d'améliorer les stratégies adoptées en renforçant la sensibilisation pour le dépistage en allant vers la population (dans les communautés, les écoles, les universités, les structures de santé et les médias), ceci pourra permettre d'atteindre les objectifs de 2030 qui est l'élimination du cancer du col utérin dans le monde et en particulier au Mali.

RECOMMANDATIONS

Aux autorités politico-administratives et sanitaires

- Renforcer et étendre le programme de dépistage de cancer du col de l'utérus dans l'ensemble du pays et multiplier les campagnes de dépistage de masses ;
- Former des personnels médicaux et paramédicaux au dépistage de cancer du col utérin ;
- Equiper et doter les services de biologie et anatomopathologie en matériel et en personnel qualifié ;
- Rendre disponible les matériels de dépistage et traitement des lésions précancéreuses (cryothérapie et résecteur) ;
- Ouvrir un centre de prise en charge du cancer et multiplier les services de radiothérapie ;
- Promouvoir l'approche « dépister-traiter » dans tous les centres de santé ;
- Créer un programme national de lutte contre le cancer du col ;
- Faire communication pour le changement de comportement en impliquant davantage les médias de large portée;
- Créer un registre de prise en charge et de suivi des lésions précancéreuses du col de l'utérus ;
- Intégrer les données du registre du cancer du col aux données du système national d'information sanitaire ;
- Rendre gratuit la prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses ;
- Intégrer les vaccins contre HPV chez les filles de 10 à 13 ans au programme de vaccination.

Aux prestataires sanitaires des unités de dépistage

- Faire une formation continue et permanente à la pratique des tests de dépistage du cancer du col
- Proposer systématiquement le dépistage du cancer du col à toutes femmes sexuellement actives
- Remplir correctement des fiches de dépistage ;
- Promouvoir l'approche « dépister-traiter » ;

- Intégrer le dépistage aux activités de routine en termes de santé de reproduction ;
- Renforcer la communication pour le changement des comportements des femmes porteuses de lésions dans le but d'un meilleur suivi ;
- Prendre des contacts téléphoniques des femmes dépistées ;
- Multiplier les stratégies avancées en allant vers la population

Aux ONG et associations de lutte contre le cancer

- Sensibiliser d'avantage la population sur le dépistage, le traitement et le suivi des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin ;
- Former un lobby puissant auprès des autorités sur la prise en charge gratuite du cancer du col ;

A la population féminine

- Fréquenter les centres de santé et se soumettre au dépistage du cancer du col de l'utérus
- Se faire dépister périodiquement du cancer du col de l'utérus, en respectant les rendez-vous.
- Observer le suivi adéquat des lésions précancéreuses.
- Consulter les centres de santé dès l'apparition des symptômes comme métrorragies de contact ou leucorrhées purulentes ;

A la communauté

- Ne pas rejeter ou stigmatiser les femmes victimes du cancer ;
- Laisser les femmes réalisées les tests du dépistage ;
- Collaborer avec les autorités sanitaires pour la sensibilisation et une meilleure prise en charge.

REFERENCES

1. Hyuna S, Jacques F, Rebecca L S, Mathieu L, Isabelle S, Ahmedin J et al. Statistiques mondiales sur le cancer 2020 : Estimations GLOBOCAN de l'incidence et de la mortalité dans le monde pour 36 cancers dans 185 pays. *CA Cancer J Clin.* 2021 ; 71(3) : 209-49 04
2. Sauvaget C, Fayette J M, Muwonge R, Wesley R, Sankaranarayanan R. Accuracy of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):14-24.
3. Chirenje Z M, Chipato T, Kasule J, Rusakaniko S, Gaffikin, Blumenthal P, Sanghv1. Visual inspection of the cervix as a primary means of cervical cancer screening: results of a pilot study. *Central African journal of medicine;*1999; 2 (45): 30-33.
4. Kamina P. Anatomie Clinique Tome 4 : système endocrine, organes urinaires et génitaux pelvis, coupes du tronc. 2^{ème} édition. Maloine ; 2008
5. Sankaranarayanan R, Ramani S W. Guide pratique pour le dépistage visuel des Néoplasies cervicales. Rapport technique 41. Lyon : CIRC ; 2004.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 : Estimated Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 v1.0. No11. Lyon: IARC ; 2012.
7. Castellsague X, Ghaffari A, Daniel R W, Bosch F X, Munoz N, Shah K V et al. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis.* 1997;176(2):353-61.
8. Franco E L, Villa L L, Ruiz A, Costa M C. Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. *J Infect Dis.* 1995;172(3):756-63.
9. Schiffman M, Castle P E, Jeronimo J, Sholom Wacholder, Ana CR. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007 ; 370(9590) : 890-907.
10. Moscicki A B, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA.* 2001 ; 285(23) : 2995-3002.
11. Castellsague X, Ghaffari A, Daniel RW, et al. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis.* 1997;176(2) : 353-61.

12. Darragh T M, Colgan T J, Cox J T. 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. *Arch Pathol Lab Med.* 2012; 136(10) : 1266-97
13. Arends M J, Buckley C H, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol.* 1998; 51(2) : 96-103.
14. Stoler M, Bergeron C, Cogan T. Squamous cell tumours and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH, editors. WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC; 2014.
15. Malpica A, Deavers M T, Euscher E. Squamous lesions of uterine cervix. In: Biopsy interpretation of the uterine cervix and corpus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ; 2010.
16. Grayson W, Cooper K. A reappraisal of "basaloid carcinoma" of the cervix, and the differential diagnosis of basaloid cervical neoplasms. *Adv Anat Pathol.* 2002;9(5):290-300
17. Wilbur DC, Colgan TJ, Ferenczy AS, Hirschowitz L, Loening T, McCluggage WG et al. Glandular tumors and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH, editors. WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC; 2014.
18. Szarewski A. Prophylactic HPV vaccines. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007; 28(3) : 165-9
19. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002; 287(16) : 2114-9
20. Sellors J, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual. Lyon : IARC; 2004
21. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R L, Torre L A, Jemal I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6) : 394-424.
22. Kouyate B. Bilan des activités de dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin au CSRéf de la CI de Bamako [Thèse]. Bamako : FMOS ; 2019. 53 p
23. Djim F. Bilan des activités de dépistage (IVA/IVL) des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus au centre de santé de référence de Sikasso [Thèse]. Bamako : FMOS ; 202. 52p

24. Diabate K Bilan des activités de dépistage et de suivi des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus au CHU Point G [Thèse]. Bamako : FMOS ; 2023. 49p
25. Traore O D. Dépistage des lésions pré cancéreuses et cancéreuses, du col de l'utérus, par les méthodes d'inspection visuelle, leur traitement et leur suivi, au centre hospitalier-universitaire GT [Thèse]. Bamako : FMOS ; 2009. 52p
26. Niang S: Epidémiologie des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus en commune III du District de Bamako [Thèse]. Bamako : FMOS ; 2019. 134p
27. Kasse D Epidémiologie des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dans la commune I du district de Bamako [Thèse]. Bamako : FMOS ; 2019. 110p.
28. Diallo A. Epidémiologie et prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin dans la ville de Sikasso [Thèse]. Bamako : FMOS ; 2020. 90p
29. Megevand E, Denny L, Dehaeck K, Dehaeck k, Soeters R, Bloch B. Acetic acid visualization of the cervix : an alternative to cytologic screening. *Obetet Gynecol.* 1996; 88(3) : 3836
30. Khaoula B. Les lésions de haut grade du col utérin [Thèse]. Rabat ; 2016. 79p
31. Kabibou B L, Akpona L F J, Obossou A A Achille, Perrin R X. Facteurs associés aux lésions précancéreuse et cancéreuse du col de l'utérus dans la ville de PARAKOU AU BENIN, *European Scientific Journal.* 2015; 11 : 1857-7881
32. Edelman M, Fox AS, Alderman EM, Alderman EM, Neal W, Shapiro A et al. Cervical Papanicolaou smear abnormalities in inner city Bronx adolescents: prevalence, progression, and immune modifiers. *Cancer.* 1999; 87(4) : 184-9
33. Anderson TJ, Lamb J, Alexander F, Lutz W, Chetty U, Forrest AP et al. Comparative pathology of prevalent and incident cancers detected by breast screening. *Edinburgh Breast Screening Project. Lancet.* 1986; 1(8480) : 519-23
34. Diarra L Activités de dépistage et de suivi des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin au CSRéf de la commune IV du District de Bamako [Thèse]. Bamako : FMOS ; 2021. 60p

FICHE D'ENQUETE

I. Données socio-démographiques

Q1-Nom/ Prénom :

Q2-Age : /___/

Q3-Résidence : /___/ Autres (à préciser.....)

Q4-Etat civil : /___/ 1 : Mariée monogame 2 : Mariée polygame 4:Célibataire

Q5-Ethnie : /___/

1 : Bambara 2 : Peulh 3 : Sarakolé 4 : Dogon 5 : Malinké 6 : Sonrhäi

7 : Sénoufo 8 : Boua 9 : Autres (A préciser.....)

Q6 : Niveau d'instruction : /___/ 1 : Primaire 2 : Secondaire 3 : supérieur

4 : Ecole coranique 5 : non scolarisée

Q7-Profession : /___/ 1 : Ménagère 2 : Etudiante/Elève

3 : Commerçante/Vendeuse 4 : Coiffeuse 5 : Fonctionnaire 6 : Artiste

7 : Autres (A préciser.....)

Q8-Centre de dépistage :

Q9-Type de visite:/___/ 1 : visite de dépistage 2 : Orienté par un CSCOM 3 : nouvelle 4: ancienne

Q10-Date des dernières menstruation:/___/

1 : <1mois 2 : 1-3mois 3 : 3-12moi/___/ 4 : >12mois

Q11-Utilisation d'une méthode de contraception: /___/ 1 : Oui 2 : Non

Q12-Nombre de grossesse : /___/ 1: Nulligeste 2: Primigeste

3:paucigeste 4: Multigeste/___/ 5 : Grandes multigestes

Q13. Nombre d'accouchement :/___/ 1 : Nullipare 2: Primipare

3:paucipare 4 : Multipare 5 : Grandes multigestes

II. Examen

Q14-Résultat d'IVA/ IVL:/_/ 1 : Négatif 2 : Positif 3 : Suspicion du cancer

Q15-Prise de biopsie:/___/ 1 : Oui 2 : Non

Q16-Diagnostic histologique (reçu du laboratoire) : /___/

1 : Non disponible 2 : Normal 3 : Inflammatoire/cervicite

4 : Atypie/CIN1/Infection à HPV 5 : CIN 2 6 : CIN3/CIS

7 : cancer invasif 8: Non concluant

III. Stratégies thérapeutiques :

Q17-Stratégies thérapeutiques des lésions précancéreuses du col utérin /___/

1: rassuré /____/ 2 : cryothérapie/____/ 3 : thermo-coagulation /____/
4: conisation /____/ 5 : ATB /antifongique/____/

IV. Evolution

Q18-Evolution des lésions précancéreuses au bout de 1 mois : /____/

1 : cicatrisation en cours 2 : cicatrisation complète 3 : guérison 4 : perte de vue

Q18-Evolution des lésions précancéreuses au bout de 3 mois : /____/

1 : cicatrisation en cours 2 : cicatrisation complète 3 : guérison 4 : perte de vue

Q19-Evolution des lésions précancéreuses au bout de 6 mois : /____/

1 : cicatrisation en cours 2 : cicatrisation complète 3 : guérison 4 : perte de vue

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : DEMBELE

Prénom : Bibata

Téléphone : 90.69.33.44

Email : Bibatadembele3@gmail.com

Titre: Contribution à la lutte contre le cancer du col de l'utérus par le dépistage et la prise en charge des lésions précancéreuses Csref CIV de 2016 à 2020

Année : 2023-2024

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS

Secteur d'intérêt : Gynécologie, obstétrique, anatomie pathologie

Résumé : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective et transversale qui s'est déroulée du 1^{er} janvier 2016 au 31 Décembre 2020. Cette étude avait pour but de faire le bilan des activités de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus par les tests visuels IVA et IVL au Centre de Santé de Référence de la Commune IV. De cette étude il en est ressorti que la fréquence des lésions précancéreuses représentait 1,4%. Les nouvelles venues pour le dépistage étaient de 82,1%, la tranche d'âge de 25 à 35 ans était la plus représentée avec 36,8%. La majorité de nos patientes étaient dans un régime monogamique avec 83,1% et plus de la moitié avaient utilisé une méthode contraceptive (61,6%). Seulement 28,2% des femmes étaient de grande multigeste et environ la moitié (46,5%) était des paucipares. Le test IVA/IVL est revenu positif chez 4,4% des patientes dépistées parmi lesquelles 94,8% avait réalisé la biopsie. Le résultat de l'histologie a montré des lésions précancéreuses dans 34,1% des cas et 17,1% de cancer invasif. Environ 25% ont été orienté vers le CHU-GT et 25% des femmes ont bénéficié d'une cryothérapie parmi lesquelles 92,2% ont eu une guérison complète, 5,9% ont récidivé. Le principal facteur de risque associé était la multiparié (p=0,03).

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobres et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !!!