

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali
Un peuple-Un But-Une Foi



Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako
Faculté de Médecine et
d'Odontostomatologie



Année universitaire : 2018 - 2019
FMOS

N°/.....

Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin dans le District de Bamako

Présentée et soutenue publiquement le 14/08//2019 devant la Faculté
de Médecine et d'Odontostomatologie

Par :

Mr. Boulaye Diawara

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(*DIPLOME D'ÉTAT*)

Président : Pr. Cheick B TRAORE
Membre : Pr. Kassoum KAYENTAO
Codirecteur : Dr. Abdoulaye SISSOKO
Directeur : Pr. Ibrahima TEGUETE

DÉDICACES

Bismillahi Rahmani Rahim!

Gloire et louange à ALLAH, le tout puissant; le Miséricordieux, très miséricordieux, l'Omniscient, l'Omnipotent. Je rends Grâce au Seigneur, Créateur de la terre et des cieux, de la vie ici-bas, de l'au-delà qui m'a permis de mener à bien ce travail.

J'implore ALLAH, le Maître de toutes les créatures, Détenteur du destin, de nous donner une longue vie pleine de succès, de santé de prospérité et de nous guider sur le bon chemin. AMEN!

A notre PROPHETE MOHAMED.

Salut et Paix sur lui, à toute sa famille, tous ses compagnons et à tous ceux qui le suivent jusqu'au jour du jugement.

A mon père : Demba DIAWARA,

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 « *mon fils, je n'ai jamais eu la chance d'aller à l'école, mais, mes séjours en tant que migrant en France m'ont permis de réaliser combien il est important d'étudier dans le monde actuel* ». 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.

A ma mère : Assa KEBE,

Maman chérie, ce travail est le tien, brave femme, femme de ménage, mère dévouée, courageuse, croyante, généreuse, source de ma vie, pionnière de mon éducation. Tu incarnes l'amour, la tolérance et la bonté. Tu n'as jamais été à l'école ni alphabétisée, mais tu as accordé une importance capitale aux études. Je me rappelle encore maman, le jour où tous les autres enfants de la famille ont abandonné les études, j'ai voulu les suivre, tu m'as dit ce là jour avec larmes aux yeux « *Mon fils, DIEU m'as donné que toi comme fils, les autres sont des filles ; elles se marieront et partiront dans leurs foyers, donc tous mes espoirs sont fondés sur toi. Le seul moyen d'y parvenir c'est de rester à l'école et d'avoir ton diplôme pour travailler* ». Cette phrase est restée toujours gravée dans mon mémoire.

Ma chère maman, tes sacrifices pour les enfants d'autrui feront de nous ce que tu souhaites Incha Allah, et surtout je te demande pardon pour les soucis, les angoisses et la fatigue que j'ai pu te causer. Tu es et tu resteras ma fierté pour toujours.

Mes chers parents, Papa et maman ; Que DIEU vous bénisse et vous garde aussi longtemps auprès de nous pour que vous puissiez cueillir les fruits murs dont vous avez tant souffert pour l'entretien. Que l'avenir soit pour vous un soulagement et une totale satisfaction.

A ma tante Haby SYLLA

C'est la langue de Molière qui me permet de t'appeler ainsi sinon tu es une seconde mère pour moi. Tu as toujours su donner ton sein à tes enfants et aux enfants d'autrui sans aucune distinction. Tu nous as donné à manger lorsque nous avons faim, me logé depuis que j'ai abandonné mes parents pour venir étudier à Bamako où je ne connaissais

personne. Tu as été la source de mes aspirations et de mes efforts. Ce travail est pour toi! Merci pour tout ce que tu as fait pour moi depuis mon jeune âge. Je t'en serai toujours reconnaissant. Que le bon Dieu te bénisse et te garde longtemps auprès de nous.

A mes sœurs : Tibilé, Gansiry, Boye, Ballou et Nayé

On dit que la fraternité n'a pas de prix ; j'espère qu'elle restera un lien sacré pour nous comme l'était nos parents. Trouvez ici l'expression de mon fraternel amour et merci infiniment pour votre soutien moral et matériel de tous les jours. Puissions-nous demeurer unis par la grâce de Dieu. AMEN!

A mon grand frère :Adama dit Papa

Cher aîné, ton courage, ton dévouement et ton sens élevé de l'humanisme m'ont beaucoup inspiré. Trouvez dans mes propos l'expression de ma profonde admiration.

A mon cousin :Demba sirandou,

Tu as toujours été un guide pour moi ; ton soutien moral et matériel ne m'a jamais fait défaut. Je te souhaite que du succès dans tes projets.

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 tontons : DIAWARA Mame disikou, DIAWARA Silly, KEBE Cheickné, SOW Ali, SANGHO Adama et Xaramoxo KABA Diouara

Veillez retrouver ici, l'expression de ma profonde gratitude et de tout mon respect.

Une pensée pieuse à **feu Boulaye sikou** (mon homonyme), **feu Oumar dit N'kaou, sirakata SOW** et **feu djeidy**, que vos âmes reposent en paix et que le paradis firdaws soit vos demeures.

A mes tantes : Hawa, Bidia, Sira coumba, Tacko, Waranka, Bamby et Bariky,

Veillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude pour tous les conseils et bénédictions que vous avez toujours formulés à mon égard. Ce travail est le fruit de vos sacrifices.

A mon maître Pr TEGUETE Ibrahima :

Cher Xaramoxo, les mots et les expressions me manquent pour qualifier à quel point vous avez façonné et changé ma vie par vos conseils, vos enseignements pendant ces quatre dernières années dans votre service. Je suis loin d'être le plus brillant parmi les internes, mais vous avez choisi de placer votre confiance à ma modeste personne pour veiller au bon fonctionnement de l'unité la plus fréquentée du service de gynécologie du CHU Gabriel Touré. Vous m'avez toujours inculqué le devoir de responsabilité, d'honnêteté envers ma personne et auprès des patientes. Vous êtes plus qu'un maître pour moi, mais un papa, un frère, un idole, un exemple d'honnêteté et de l'humanisme pour la nouvelle génération. Merci pour la confiance, merci pour la qualité de l'enseignement, merci pour le soutien moral et parfois financier. Qu'Allah dans sa miséricorde vous donne longue vie, santé et une force

nécessaire pour continuer à nous former et donner vos soins aux démunis. Nous vous prions de nous garder auprès de vous pour bénéficier la qualité de vos enseignements enfin de relever les défis du futur et d'être présent dans les concerts des notions en matière de gynécologie. Enfin, permettez-moi de remercier toute la famille WAGUE-TEKETE pour la marque de sympathie envers ma personne. Une mention spéciale à BABA, Saran et kantara que le tout puissant leurs prêter longue vie. Une pensée pieuse à la défunte Mme Téguté AWA, que le « firdaws » soit sa demeure éternelle.

« Gaxé ma wori, Haarina o toxo me da »

A Tante Nènè SOW, Haoussa et Molobaly DIALLO :

Vous avez été des secondes mamans pour moi au service de gynécologie du CHU Gabriel Touré. Merci pour vos conseils, vos encouragements, vos attentions et votre amour indéfectible. C'est le lieu pour moi aujourd'hui de vous témoigner toute ma reconnaissance, qu'Allah le tout puissant vous bénisse et vous donne longue vie avec une santé de fer.

A mes ami(e)s et camarades : Demba YATERA, Ladji et Fousseiny DOUCOURE, Sidy TRAORE, Mariam Samba MAIGA, Assitan Aya Dembélé, DadoKassé, Nana k Diarra, Mme TEKETE Kadidiatou DIALLO dite Batoma, TOMME Armel, Sékou DIARRA, CAMARA moussa, DIARRA Soumaila et les Membres l'AESM sunpukafo.

Recevez ici le témoignage de mon éternelle reconnaissance et toute ma sympathie. Qu'Allah vous accompagne.

A Fatoumata Korika TOUNKARA :

Grand-sœur comme j'aime souvent le dire, je ne t'ai pas connu tôt, mais les moments qu'on a passé ensemble pour la réalisation de ce document m'ont permis de te connaître et d'apprécier ton humanisme, ton amour et tes qualités scientifiques. Saches que ce travail est le tien. C'est le lieu pour moi aujourd'hui de te témoigner toute ma reconnaissance, qu'Allah le tout puissant vous bénisse et vous donne longue vie avec une carrière radieuse. Toutes mes excuses pour mes taquineries avec souvent des mots déplacés.

REMERCIEMENTS

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 chers Maîtres, le témoignage de ma profonde gratitude et ma reconnaissance éternelle pour la qualité de l'enseignement dont j'ai bénéficié.

Au personnel du service Gynécologie-Obstétrique :

A mes chers maîtres : Pr MOUNKORO Niani, Pr TRAORE Youssouf, Dr BOCOUM Amadou, Dr SANOGO S, Dr FANE Seydou et Dr OUANE Aïssata N'DIAYE,

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 des 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 camarades Co-thésards : DJIBO Ichaka, CAMARA Moussa, NIANG Sékou, KEITA Ismaël, DIAWARA Mariam KO et KONE Assitan

Mes très chers camarades, les mots me manquent pour vous exprimer toute mon adoration envers chacun de vous. Vous êtes plus que, des camarades pour moi mais des frères et sœurs. Malgré des difficultés rencontrées au cours de cette étude, vous avez su relever les défis. Sachez que j'ai été impressionné par les qualités individuelles de chacun de vous, votre amour du travail et vos engagements sans faille pour la bonne réalisation de ce travail commun. Mes vœux de très bonne et merveilleuse carrière dans l'exercice de la profession médicale à vous tous ; que ce travail soit l'aboutissement de vos rêves. Merci pour la bonne collaboration et longue vie à vous avec une santé de fer.

A tous mes camarades de la huitième(8) promotion du numerus clausus « promotion feu Pr Moussa TRAORE », merci pour la bonne collaboration et en souhaitant à chacun de vous, une très belle carrière médicale.

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.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury:

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.**

Honorable Maître,

Nous avons été marqués par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider cette thèse malgré vos nombreuses responsabilités. Vos qualités d'homme scientifique et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur font de vous un maître respecté et admiré. Nous avons admiré votre constante disponibilité et votre sens de l'organisation.

Soyez assuré, cher maître, de notre estime et de notre profond respect. Puisse seigneur vous donne santé et longue vie.

A notre maitre et juge

Pr Kassoum KAYENTAO

- ❖ **Maitre de recherche en biostatistique et santé publique à la FMOS**
- ❖ **Co-Responsable de l'unité paludisme et grossesse de MRTC**
- ❖ **Enseignant-Chercheur**

Cher maître, nous vous remercions de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Nous avons été séduits par vos qualités de pédagogue, votre souci pour la formation et vos qualités de chercheur. Cher maître, recevez l'expression de notre attachement et de notre sincère reconnaissance.

A notre maître et co-directeur

Dr Abdoulaye SISSOKO

- ❖ **Maître-assistant en Gynécologie Obstétrique à la FMOS**
- ❖ **Chef de service de Gynécologie Obstétrique de la garnison militaire de Kati**
- ❖ **Lieutenant des forces armées du Mali**
- ❖ **Secrétaire Général Adjoint de la SAGO**
- ❖ **Ancien interne des hôpitaux du Mali**

Cher maître, nous sommes très honorés que vous ayez accepté d'encadrer la rédaction de cette thèse. Vous nous avez donné force et encouragement à chaque étape de ce travail. Votre sens du partage, votre dynamisme nous ont grandement marqués. Recevez ici, l'expression de notre grande admiration. Puisse seigneur vous prêter santé, longévité et une belle carrière.

A notre maitre et directeur de thèse

Pr TEGUETE Ibrahima

- ❖ **Maitre de conférences Agrégé en gynécologie obstétrique à la FMOS,**
- ❖ **Chef de service de Gynécologie du CHU Gabriel TOURE ;**
- ❖ **Secrétaire général de la société Africaine de gynécologie obstétrique(SAGO) ;**
- ❖ **Membre de la société Malienne de Gynécologie- Obstétrique (SAMAGO) ;**
- ❖ **Point focal du dépistage du cancer du col de l'utérus au Mali ;**

Cher maître, vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de diriger cette thèse et en nous permettant d'apprendre à vos côtés. Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement de qualité. Tout au long de ce travail, nous avons été fascinés par votre simplicité, votre amour pour travail bien fait, vos qualités pédagogiques et votre rigueur scientifique font de vous un maître admiré et respecté de tous. Merci de nous avoir accueillis dans votre service. Ce travail est une fois de plus la preuve de votre attachement à la formation des étudiants en médecine.

Puisse seigneur vous donne longue vie cher maître, et soyez rassuré de toute notre estime, notre profonde gratitude et notre entière confiance.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES	II
REMERCIEMENTS.....	VIII
HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY	X
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XVII
LISTE DES FIGURES	XIX
LISTE DES TABLEAUX	XXIII
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS.....	3
2.1. Objectif général :.....	3
2.2. Objectifs spécifiques	3
3. GÉNÉRALITÉS	4
3.1. Anatomie du col :	4
3.1.1. Structure et développement du col utérin :.....	4
3.2. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus:.....	2
3.2.1. Étiologie du cancer du col de l'utérus :	4
3.2.1.1. Les infections au papillomavirus :.....	4
3.3. Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :	21
3.3.1. Aspects historiques et conceptuels des lésions malpighiennes précancéreuses:.....	21
3.3.2. Lésion intraépithéliale de bas grade :	26
3.3.3. Lésion intraépithéliale de haut grade :.....	30
3.3.4. Carcinome épidermoïde :.....	39
3.3.5. Adénocarcinome endocervical :.....	45
3.4. La prévention du cancer du col de l'utérus :.....	47
3.4.1.1. Programme de dépistage:.....	47
3.4.2. La prévention primaire :	50
3.4.3. La prévention secondaire :.....	52

3.4.3.1. Dépistage du cancer de col utérin	52
3.4.3.2. Les méthodes de dépistage du cancer du col utérin.....	52
3.4.3.3. Prise en charge des lésions précancéreuses :	71
4. MÉTHODOLOGIE	100
4.1. Cadre d'étude :	100
4.1.1. Rôle des centres de santé du District de Bamako:.....	100
4.2. Période de l'étude :.....	102
4.3. Type d'étude :.....	102
4.4. Population de l'étude :	103
4.4.1. Critères d'inclusion :.....	103
4.4.2. Critères de non inclusion :	103
4.5. Organisation des activités du dépistage du cancer du col utérin :	
103	
Matériel de travail.....	103
4.5.1. Déroulement du travail :	104
4.5.2. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du	
col utérin :.....	105
4.6. Collecte et analyse des données :	106
4.7. Suivi et évaluation :.....	109
4.8. Aspects éthiques :.....	110
5. RÉSULTATS.....	111
5.1. Description générale de l'échantillon :	111
5.2. Profil des femmes de l'étude :.....	111
5.3. Dépistage du cancer du col de l'utérus :	115
5.3.1. Nombre annuel de femmes dépistées :	115
5.3.2. Dépistage du cancer du col utérin par IVA/IVL :.....	116
5.3.3. Confirmation histologique :.....	117
5.3.4. Évolution de la prévalence des lésions précancéreuses et	
cancéreuses :.....	119

5.3.5. Âge moyen des femmes avec lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :.....	120
5.3.6. Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon les tranches d'âge :.....	120
5.3.7. Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité d'âge :.....	121
5.3.8. Répartition du cancer invasif selon le stade clinique :	122
5.3.9. La répartition des stades du cancer selon l'année :	123
5.3.10. Facteurs de risques des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus :	125
5.3.11. Traitement des lésions précancéreuses :	127
5.3.12. Traitement des lésions cancéreuses :	130
5.3.13. Survie globale du cancer :.....	131
5.3.14. Survie du cancer selon le stade clinique :.....	132
6. DISCUSSION.....	134
7. RECOMMANDATIONS	143
8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	146
9. FICHE SIGNALÉTIQUE	162
10. SERMENT D'HIPPOCRATE	166

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AIS	: Adénocarcinome In Situ
ARN	: Acide Ribonucléique
ASCCP	: Société Américaine de Colposcopie et de Pathologie Cervicale
ASC-H	: Atypical Squamous Cells Evocating High grade lesion
ASC-US	: Atypical Squamous Cells of Undeterminal Significance
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
CDK	: Kinase Cyclique Dépendante
CHU	: Centre Hospitalo-Universitaire
CIN	: Néoplasie intraépithéliale cervicale
CIRC	: Centre Internationale de Recherche sur le Cancer
CIS	: Carcinome In Situ
CO	: Contraceptif Oral
CO ₂	: Dioxyde de Carbone
CSCOM	: Centre de Santé Communautaire
CSREF	: Centre de Santé de Référence
DTC	: Directeur Technique du Centre
EGF	: Facteur de Croissance Epidermique
FDA	: Food and Drug Administration
FIGO	: Fédération internationale de Gynécologie-Obstétrique
GAG	: Glucosaminoglycane
HC	: Hydride Capture
HPV	: Human Papillomavirus
HR-HPV	: Haut risque Human-Papillomavirus
HSGP	: Protéoglycane sulfate d'héparine
HSIL	: High grade Squamous Intra-epithelia Lesion
HSV	: Herpès-simplex-virus
IC	: Intervalle de confiance
IST	: Infection Sexuellement Transmissible
IVA	: Inspection visuelle avec l'Acide acétique

IVL	: Inspection visuelle après application du Lugol
JPC	: Jonction Pavimento-Cylindrique
JSC	: Jonction Squamo-Cylindrique
KB	: kilobases
LAST	: Lower Anogenital Squamous Terminology
LBC	: Cytologie en milieu liquide
LEEP	: Loop electrosurgical excision procedure
LIE	: Lésion intraépithéliale
LLETZ	: Large loop excision of the transformation zone
LSIL	: Low grade squamous intraepitheliae lesion
MAP	: Mitogen-Activated Protein
MRTC	: Malaria Research Training Center
NIGC-HG	: Néoplasie intraépithéliale glandulaire cervicale de haut grade.
NO ₂	: Dioxyde nitreux
NTCC	: Nouvelles technologies pour le cancer du col utérin.
OMS	: Organisation mondiale de la santé
OR	: Odds Ratios
ORF	: Origine de réplication
ORI	: Origine de réplication
PRB	: Protéine du rétinoblastome
PVs	: Papillomavirus
RAD	: Résection à l'anse diathermique
RR	: Risque Relatif
SAGO	: Société Africaine de Gynécologie et Obstétrique
SAMAGO	: Société Malienne de Gynécologie et Obstétrique
SAS	: Statistical Analysis System
SMILE	: Stratified-Mucun-Producing-Intraépithial Lesion.
SPSS	: Statistical Package of the Social Sciences
UV	: Ultra-violet
VIH	: Virus immunodéficiences humain
VPN	: Valeur prédictive négative
VPP	: Valeur prédictive positive

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Muqueuse malpighienne normale de l'exocol.	5
Figure 2 : Muqueuse glandulaire cylindrique normale de l'endocol.....	3
Figure 3 : Épithélium cylindrique de l'exocol avec sécrétion active évidente.....	3
Figure 4 : Cellules cylindriques ciliées tapissant le crypte endocervical dans l'exocol supérieur.	2
Figure 5 : Microphotographie de faible puissance de l'endocol illustrant l'architecture complexe du crypte.	7
Figure 6 : Hyperplasie des cellules de réserve.	8
Figure 7 : Zone de transformation cervicale.....	9
Figure 8 : Zone de transformation cervicale.....	9
Figure 9 : Formation de kyste de rétention de la glaire dans la zone de transformation.	2
Figure 10 : Aspect colposcopique du col utérin chez une femme en âge de procréer montrant la JSC originale et la JSC nouvelle.....	3
Figure 11 (a, b) Cellules endocervicales normales dans une configuration caractéristique en «haie».....	4
Figure 12 : Un groupe de cellules endocervicales normales.	4
Figure 13 : Un groupe de cellules endocervicales dans un échantillon avec inflammation.....	4
Figure 14 : Cellule endocervicale normale dispersée solitaire dans une préparation de cytologie en phase liquide (Sure Path)	2
Figure 15 : Une bande isolée de cellules endocervicales ciliées dans un échantillon prélevé par la brosse au niveau de la partie supérieure du canal endocervical.	2
Figure 16 : Incidence et mortalité par cancer du col de l'utérus dans le monde (GLOBOCAN 2018).....	2
Figure 17 : Tendances d'incidence du cancer du col utérin normalisées selon l'âge, par région géographique, chez les femmes âgées de 30 à 74 ans.	3
Figure 18 : Relation évolutive entre les papillomavirus humains.	6
Figure 19 : Représentation schématique de l'organisation du génome d'HPV16.	8
Figure 20 : Cycle de vie du HPV dans l'épithélium en différenciation. ..	11

Figure 21 : Prévalence du HPV chez les femmes ayant une cytologie normale par groupe d'âge	15
Figure 22 : Prévalence des HPV oncogènes chez les femmes âgées de 20 à 60 ans participant au dépistage systématique du cancer du col utérin en Écosse [50]......	17
Figure 23 : Risque de progression d'une infection persistante de 6 mois (6 MPI) pour CIN2 + associé au même type de HPV.	19
Figure 24 : Le concept de progression des précurseurs du cancer du col utérin et d'infection à papillomavirus humain.....	23
Figure 25 : LIEBG (CIN 1) montre une atypie cytologique minimale du côté basal et koilocytose du côté supérieur.....	28
Figure 26 : LIEBG (CIN 1) avec koilocytose.....	28
Figure 27 : LIEHG (CIN 2) mimant une LIEBG avec des anomalies nucléaires.	30
Figure 28 : Extension de LIEHG (CIN 2) dans le tiers moyen des couches présentant des aspects classiques et caractérisées par des tailles et des formes nucléaires hétérogènes.....	31
Figure 29: LIEHG (CIN 3), montrant des anomalies nucléaires avec une maturation superficielle minimale dans le tiers supérieur de l'épithélium.	31
Figure 30 : LIEHG (CIN 3) kératinisé, caractérisée par une hyperkératose de surface et une para kératose	32
Figure 31 : LIEHG (atrophique), montrant moins de 10 cellules dans l'épaisseur.	32
Figure 32 : Immunohistochimie de Ki-67.	35
Figure 33 : Immunohistochimie de la p16INK4a.....	36
Figure 34 : Immunohistochimie de p16INK4a et Ki-67.	37
Figure 35 : Immunohistochimie de la capsid L1 du HPV.	38
Figure 36 : Hybridation in situ du HPV.....	39
Figure 37 : Résultats de test d'inspection visuelle après application d'acide acétique.	58
Figure 38 : Algorithme proposé pour le test de dépistage incorporant le test HPV de type spécifique.....	65
Figure 39 : La voie alternative pour le dépistage du cancer du col utérin avec le test ADN HPV.....	66
Figure 40 : Dépistage par IVA et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie	67

Figure 41 : Images d'un colposcope et de lésions CIN aux tests visuels (unité de dépistage et de prise en charge des lésions précancéreuses du CHU Gabriel TOURE)	70
Figure 42 : Implication glandulaire dans les CIN.....	74
Figure 43 : Modification de la taille de la biopsie excisionnelle selon le type de la zone de transformation.	76
Figure 44 : Types de techniques de traitement selon l'étendue et la localisation de la ligne.	77
Figure 45 : Lésion endocervicale (zone ombrée) et la zone excisionnelle.	78
Figure 46 : Épithélium anormal atypique de haut grade.	79
Figure 47 : Cryothérapie	83
Figure 48 : Technique de la cryothérapie	84
Figure 49 : Cryothérapie, congélation – décongélation.....	85
Figure 50 : Étape de guérison après la cryothérapie.....	85
Figure 51 : Le coagulateur à froid Semm et trois sondes thermiques.	88
Figure 52 : Technique de la coagulation à froid.....	89
Figure 53 : Le col traité est sec avec une zone centrale pâle détruite tissu.	89
Figure 54 : Technique de l'électrocoagulation diathermie radicale.	92
Figure 55 : L'apparence en cuir lavé après l'électro diathermie.	92
Figure 56 : Appareil de vaporisation au dioxyde de carbone	94
Figure 57 : Procédure de la vaporisation au dioxyde de carbone	94
Figure 58 : Équipement pour la résection à l'anse diathermique.	96
Figure 59 : Résection à l'anse diathermique.	97
Figure 60 : Le crochet peau multiple	97
Figure 61 : Réalisation de la biopsie à cône froide.....	99
Figure 62 : Répartition des femmes selon les tranches d'âge.	112
Figure 63 : Couverture en dépistage du cancer du col utérin en fonction des tranches d'âge.....	112
Figure 64 : Répartition annuelle des femmes dépistées en fonction des tranches d'âge.	113
Figure 65 : Répartition des femmes selon le régime matrimonial.....	114
Figure 66 : Répartition des femmes selon l'utilisation d'une méthode contraceptive.	114

Figure 67 : Digramme en entonnoir de la répartition des femmes selon la gestité.	115
Figure 68 : Nombre annuel de femmes dépistées pour le cancer du col utérin.	116
Figure 69 : Nombre de biopsies annuelles.....	118
Figure 70 : Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.	119
Figure 71 : Âge moyen des femmes au moment de détection des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.	120
Figure 72 : Prévalence des lésions selon la tranche d'âge.....	121
Figure 73 : Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité.	122
Figure 74 : Répartition des stades selon l'année.	123
Figure 75 : Prévalence annuelles des stades de cancer du col utérin.	125
Figure 76 : La répartition de type de traitement en fonction du stade....	131
Figure 77 : Estimation survie globale du cancer selon la méthode de Kaplan Meier.	132
Figure 78 : Survie du cancer selon le stade clinique de la maladie.	133

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Fonction des différentes protéines exprimées par l'HPV.....	9
Tableau 2 : Facteurs de risque du cancer du col utérin.	20
Tableau 3 : Classification des cellules malpighiennes cervicales des précurseurs du carcinome	26
Tableau 4: Interprétation des frottis cytologiques selon le système de classification de Bethesda 2014.....	54
Tableau 5 : La performance et les caractéristiques de différentes méthodes de dépistage [156].....	68
Tableau 6 : Indication pour la prise de biopsie.....	80
Tableau 7 : Définition des variables étudiées.	107
Tableau 8 : Résultats du test IVA	117
Tableau 9 : Résultats du test IVL	117
Tableau 10 : Résultats de l'histologie.....	119
Tableau 11 : Répartition du cancer selon le stade.	123
Tableau 12: Analyse multivariée des facteurs de risque de lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.	126
Tableau 13 : Suivi des lésions précancéreuses selon le type de traitement.	129
Tableau 14 : Taux de survie globale entre le moment du diagnostic et le décès.....	132
Tableau 15: Survie du cancer selon le stade clinique de la maladie.	133
Tableau 16 : Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col selon la littérature Africaine.	137

1.INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus demeure un véritable problème de santé publique surtout dans les pays en développement. Il constitue le 4^e cancer chez la femme dans le monde; alors qu'il occupe la 2^e position dans les pays en développement, en particulier l'Afrique Subsaharienne. Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de nouveaux cas est estimé à 570.000 et 300.000 décès dus au cancer du col de l'utérus dans le monde (GLOBOCAN 2018). On estime que 85% des nouveaux cas et 90% des décès surviennent dans les pays en voie de développement [1]. À cet égard, au Mali, selon les dernières données, le cancer du col de l'utérus occupe le 1^{er} rang des cancers féminins avec une incidence de 49,3% pour 100 000 habitants [2].

Il est actuellement admis que le dépistage et le traitement précoce des lésions précancéreuses permettent de réduire considérablement l'incidence du cancer du col de l'utérus [3]. À cet effet, dans les pays à revenu élevé, des programmes de dépistage efficaces basés sur la cytologie cervicale (test de Papanicolaou) ont entraîné une diminution spectaculaire du nombre de cas de cancer du col utérin [3]. Toutefois, ces programmes n'ont pas été mis en place dans les pays à faibles ressources, et ce, en raison d'infrastructures inadéquates et d'un nombre insuffisant de prestataires qualifiés. Le fardeau de la maladie aura toujours d'incidence, si les femmes présentant un dépistage positif ne reçoivent pas de soins, notamment un traitement efficace des lésions précancéreuses du col utérin [4]. Aujourd'hui, on comprend mieux l'histoire naturelle de l'infection à papillomavirus humain HPV et du cancer du col utérin. Pratiquement tous les cas de cancer du col utérin sont associés à une infection chronique par des génotypes carcinogènes du HPV, ce qui entraîne le développement d'un pré-cancer dans l'épithélium du col de l'utérus [5].

Au Mali, depuis l'année 2001 un programme de dépistage du cancer du col de l'utérus a été mis en place dans tous les centres de santé. Malheureusement, force est de reconnaître l'inefficacité de ce programme. En effet, la couverture en dépistage du cancer du col utérin était seulement de 15% en 2010 selon les dernières données. Pour cette raison, une campagne de dépistage et de prise en charge gratuite des lésions précancéreuses intitulée « WEEK-END 70 » a été organisée en 2016 et 2017 en collaboration avec l'association des femmes d'Orange-Mali, dont l'objectifs était de dépister 70% des femmes ciblent du District de Bamako. Ainsi, dans le présent document nous rapportons l'expérience de la campagne « Week-end 70 » sur le dépistage et la prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin dans le District de Bamako. Les données sur les dépistages antérieurs seront également analysées.

2.OBJECTIFS

2.1. Objectif général :

Évaluer la prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin dans le District de Bamako.

2.2. Objectifs spécifiques

1. Décrire le profil sociodémographique des femmes dépistées pour le cancer du col utérin dans le District de Bamako ;
2. Déterminer la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin dans le District de Bamako;
3. Identifier les facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin ;
4. Décrire les techniques de prise en charge de ces lésions et le suivi;
5. Formuler des recommandations.

3. GÉNÉRALITÉS

3.1. Anatomie du col :

3.1.1. Structure et développement du col utérin :

Le col de l'utérus est un organe fibromusculaire mesurant 3 à 4 cm de long et d'environ 2,5 cm de diamètre, tapissé et recouvert de l'épithélium à l'extérieur. Il forme la partie inférieure de l'utérus et se projette dans le vagin. Sur le plan anatomique, il est divisé en deux parties: la partie vaginale, qui se projette dans le vagin et la partie supravaginale. Il continue au-dessus par le corps utérin au niveau de l'isthme utérin où se trouve une jonction fibromusculaire, l'orifice interne, séparant le tissu fibromusculaire du col de l'utérus du tissu musculaire à partir du corps de l'utérus.

Le passage entre la cavité utérine et le vagin se fait par le canal endocervical, qui continue avec la cavité endométriale en haut au niveau de l'orifice interne et le vagin en bas au niveau de l'orifice externe. La partie du col externe par rapport à l'orifice externe et dans la continuité avec le vagin est appelée exocol. Le canal endocervical mesure environ 3 cm de long, est fusiforme et aplati d'avant vers l'arrière. Il mesure entre 6 et 8 mm de largeur au point le plus large, mais des modifications cycliques entraînent des modifications des dimensions du canal de la vascularisation tissulaire et de la quantité des caractéristiques biophysiques de la glaire sécrétée par les cellules endocervicales [6, 7]. La sécrétion de la glaire avec augmentation de la vascularisation, la congestion et l'œdème stromal prédominant pendant la phase proliférative du cycle menstruel et atteint un pic lors de l'ovulation afin de créer un environnement idéal pour le passage des spermatozoïdes. La taille et la forme du col utérin varient en fonction de l'âge, de la parité et du statut hormonal de la femme. Chez les femmes nullipares, il est en forme de tonneau avec un petit

orifice externe circulaire, mais il change de forme et de taille pendant la grossesse, le travail d'accouchement et le travail, de telle sorte que le col utérin des multipares est plus large que celui des nullipares et l'orifice externe apparaît d'une fente transversale large et béante.

✚ **Épithélium cervical:**

Le col est recouvert d'épithélium malpighien stratifié non kératinisé et d'épithélium cylindrique sécrétant de la mucine. Ces deux types d'épithélium se rencontrent à la jonction squamo-cylindrique (JSC).

✚ **Épithélium malpighien:**

L'exocol est recouvert d'épithélium malpighien stratifié non kératinisé contenant du glycogène. Histologiquement, cet épithélium est composé d'une couche basale, d'une couche parabasale, d'une couche de cellule intermédiaire et d'une couche de cellule superficielle (Figure n°1). Il est séparé du stroma cervical sous-jacent par une membrane basale et la jonction épithéliale-stromale est généralement linéaire mais parfois légèrement ondulée avec de courtes

projections de stroma à intervalles réguliers appelées papilles stromales.

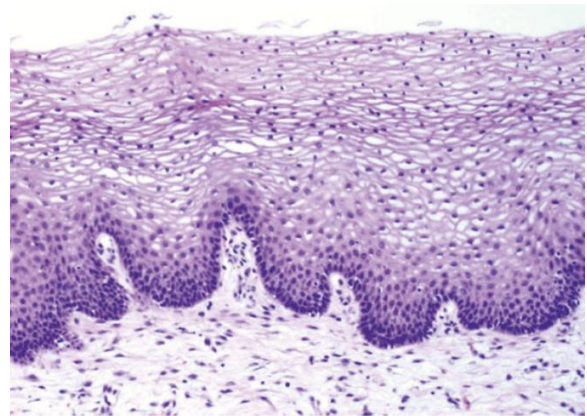


Figure 1 : Muqueuse malpighienne normale de l'exocol.

Figure tirée à partir des travaux de Smith [8].

Dans les coupes histologiques après coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, l'épithélium de la couche basale est constitué d'une rangée unique de petites cellules cylindriques avec des noyaux relativement larges ovoïdes et un cytoplasme éosinophile clairsemé. Dans l'épithélium malpighien cervical

normal, le noyau de la couche basale conserve une orientation perpendiculaire régulière à la membrane basale. La croissance et le remplacement de l'épithélium malpighien surviennent à partir de la couche basale et, par conséquent, les nucléoles, les nombreux chromocentres et les mitoses sont identifiés dans cette couche. La couche de cellule parabasale est composée de deux ou plusieurs couches de cellules polyédriques avec des noyaux relativement larges et des ponts intercellulaires distincts. Des mitoses peuvent être trouvées dans cette couche, en particulier dans l'hyperplasie basale en réponse à une infection chronique ou à un traumatisme.

La couche de cellules intermédiaires est composée de cellules polygonales riches en glycogène, avec un cytoplasme fréquemment vacuolé et de petits noyaux. La couche de cellules superficielles est composée de cellules similaires à celles de la couche de cellules intermédiaires, à la différence que les cellules sont aplaties avec des noyaux encore plus petits et présentent une kératinisation évidente. La glyco-généation des couches intermédiaires et superficielles est un signe de maturation normale sous l'influence d'œstrogènes. En l'absence d'œstrogènes, la maturation normale ne survient pas et, par conséquent, après la ménopause, l'épithélium malpighien du col utérin ne mûrit pas au-delà de la couche parabasale et l'épithélium est mince et atrophique.

✚ **L'épithélium cylindrique muco-sécrétant:**

Le canal endocervical est tapissé par un épithélium cylindrique composé d'une seule couche de cellules minces hautes avec un cytoplasme abondant et des noyaux ronds ou ovoïdes situés à la base (Figure n°2).

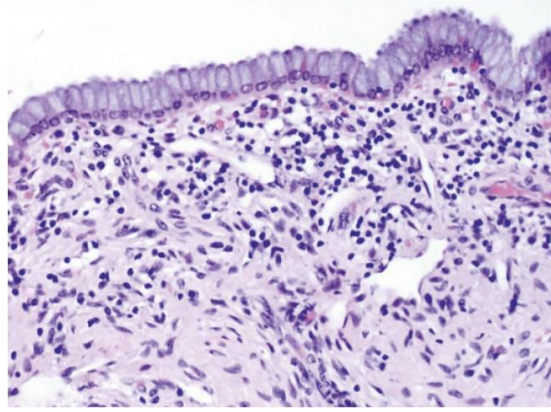


Figure 2 :Muqueuse glandulaire cylindrique normale de l'endocol.

Figure tirée à partir des travaux de Smith [8]

Les noyaux sont généralement situés dans la partie basale de la cellule, mais peuvent se trouver au niveau supra basal ou au centre de la cellule pendant la sécrétion active de la glaire (Figure n°3).

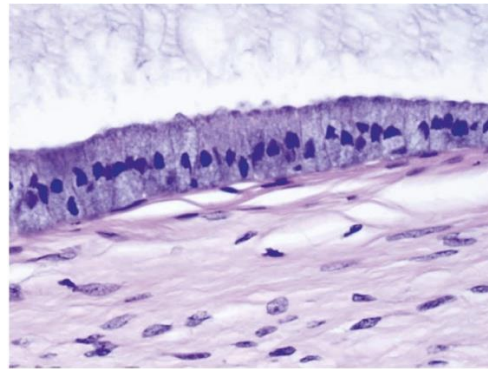


Figure 3 : Épithélium cylindrique de l'exocol avec sécrétion active évidente. Notez les noyaux déplacés et l'accumulation de mucine intracellulaire. John H. F. Smith [8].

Il existe deux types de cellules épithéliales cylindriques: les cellules sécrétrices non ciliées et les cellules ciliées. Les cellules sécrétrices prédominent dans l'épithélium cylindrique et utilisent à la fois la sécrétion apocrine et mérocrine pour produire à la fois la mucine acide et la mucine neutre, bien que les quantités relatives varient avec le cycle menstruel [9]. Les cellules ciliées sont recouvertes de minuscules kinocils qui battent de façon rythmique vers le canal cervical et le vagin. La distribution des cellules ciliées n'est pas uniforme en ce sens que leur concentration est élevée dans

le canal endocervical supérieur près de la jonction endométriale et rarement vu près de la JSC (Figure n°4).

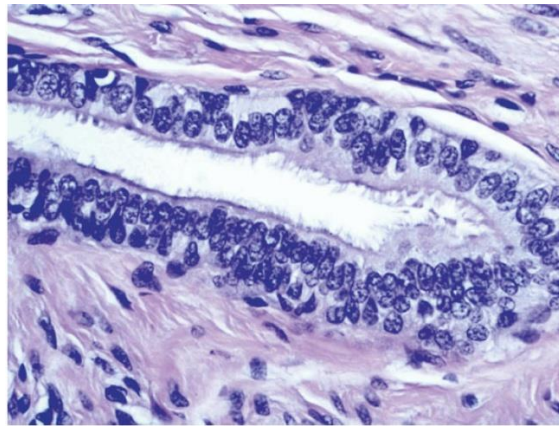


Figure 4 : Cellules cylindriques ciliées tapissant le crypte endocervical dans l'exocol supérieur.

Figure tirée à partir des travaux de. Smith [8].

L'épithélium cylindrique ne forme pas une seule couche de cellules le long du canal endocervical. L'examen histologique (bidimensionnel) suggère que le canal endocervical est formé de nombreuses glandes tapissées d'épithélium cylindrique, mais une reconstruction tridimensionnelle élégante a montré que ces glandes apparentes sont en fait la manifestation d'un système étendu ressemblant à une fente, dans lequel il existe de nombreuses replis complexes d'épithélium endocervical sur un stroma pour former des plis et des cryptes endocervicaux [10, 11]. Les cryptes peuvent s'étendre sur une profondeur de près de 8 mm à partir de la surface du canal endocervical et ces caractéristiques architecturales peuvent être utiles au diagnostic des lésions néoplasiques invasives de l'endocol (Figure n° 5) [12, 13].

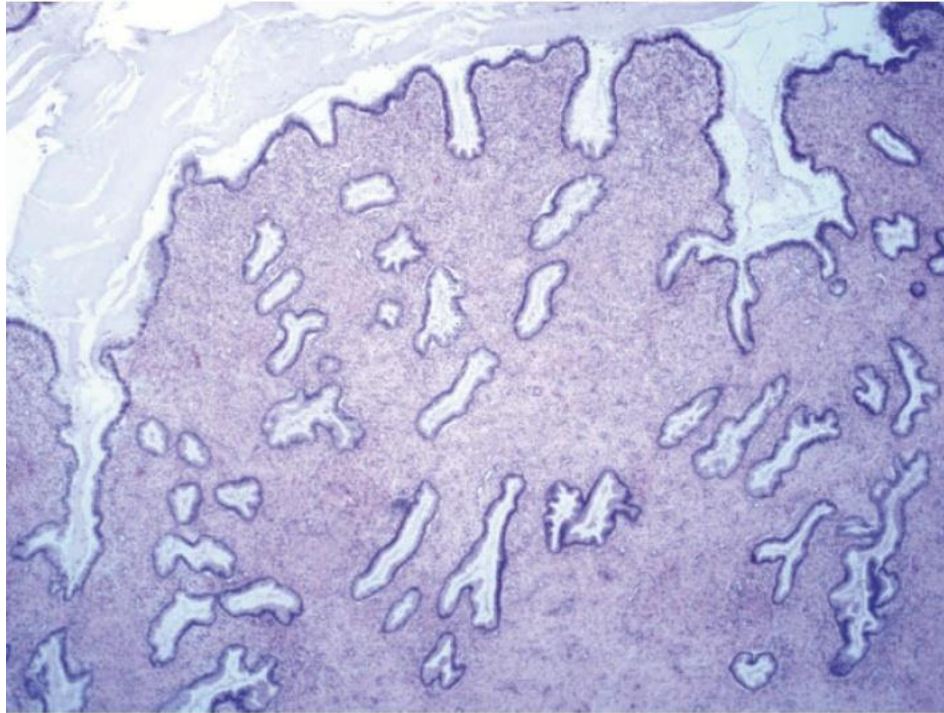


Figure 5 :Microphotographie de faible puissance de l'endocol illustrant l'architecture complexe du crypte.

Figure tirée à partir des travaux de John H. F. Smith [8].

✚ **Jonction squamo-cylindrique (JSC) :**

La localisation de jonction entre l'épithélium cylindrique de l'endocol et l'épithélium malpighien de l'exocol par rapport à l'orifice externe varie au cours de la vie de la femme et dépend des influences hormonales, de l'utilisation de contraceptifs oraux et des conditions physiologiques telle que la grossesse.

Dans l'enfance, la JSC est située à proximité de l'orifice externe. Après la puberté et pendant la grossesse, le col utérin se gonfle et s'élargit et le canal endocervical s'allonge sous l'influence des œstrogènes. Cela conduit à l'éversion de l'épithélium cylindrique de la partie basse du canal endocervical sur l'exocol, une condition appelée ectropion ou ectopie, qui est clairement visible à l'examen à l'œil nu comme une zone rouge brillant et proéminente.

✚ **Épithélium malpighien métaphasique et zone de transformation :**

Lorsque l'épithélium cylindrique éversé d'un ectropion est exposé à l'environnement acide du vagin, l'effet tampon de la glaire recouvrant les cellules cylindriques est perturbé et les cellules cylindriques subissent une modification métaplasique et sont transformées en épithélium malpighien. La métaplasie malpighienne de l'endocol est un processus en trois étapes allant de l'hyperplasie des cellules de réserve, métaplasie malpighienne immature et métaplasie malpighienne mature. Le premier signe de métaplasie malpighienne est l'apparition et la prolifération de cellules de réserve sous-cylindriques, une couche unicellulaire de petites cellules cuboïdales situées immédiatement sous les cellules cylindriques endocervicales normales (Figure n°6). L'origine des cellules de réserve n'est pas bien connue: les opinions sont partagées quant à savoir si elles proviennent de cellules épithéliales primitives situées entre les cellules cylindriques de la membrane basale ou de cellules sous-épithéliales stromales ou mononuclées [14-18].

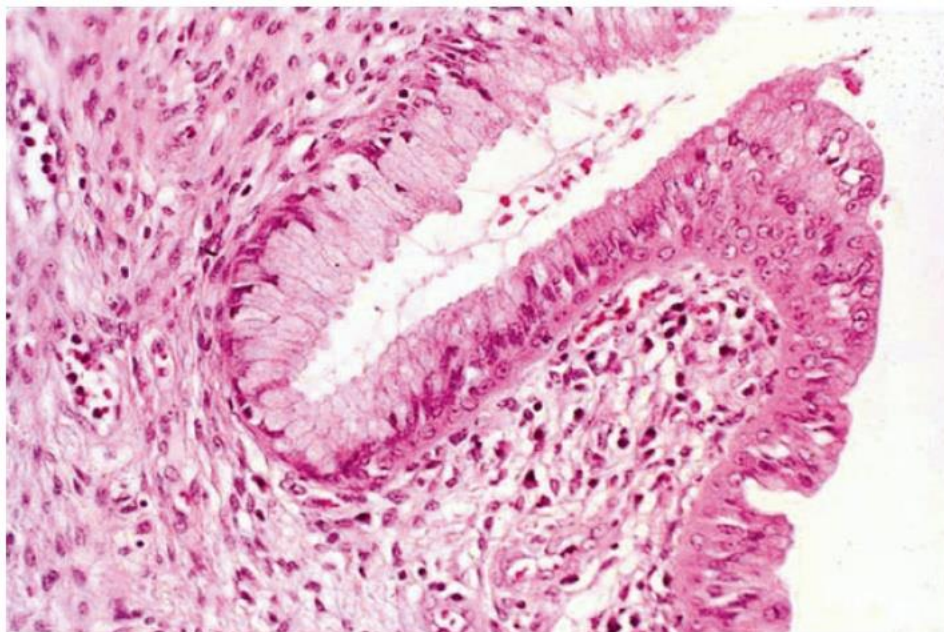


Figure 6 : Hyperplasie des cellules de réserve.
Déplacement initial et remplacement de l'épithélium endocervical cylindrique par de petites cellules cuboïdales.
Figure tirée à partir des travaux de John H. F. Smith [8].

La croissance progressive avec la stratification des cellules de réserve aboutit à un épithélium multicouche présentant certaines caractéristiques de différenciation malpighienne et de remplacement de l'épithélium cylindrique par de l'épithélium malpighien immature, un processus connu sous le nom de métaplasie malpighienne immature. L'épithélium malpighien métaplasique immature manque de maturation de surface et contient peu de glycogène intracytoplasmique contrairement à l'épithélium malpighien mature (Figure n°7). Finalement, l'épithélium cylindrique est entièrement remplacé par un épithélium malpighien mature ressemblant à l'épithélium malpighien natif et il recouvre les cryptes endocervicales (Figure n°8). Si les ouvertures des cryptes endocervicaux sont complètement obstruées, la glaire s'accumule dans le crypte et s'étend hors des cryptes pour former des kystes de rétention muqueuse appelés kystes ou follicules de Naboth (Figure n°9).

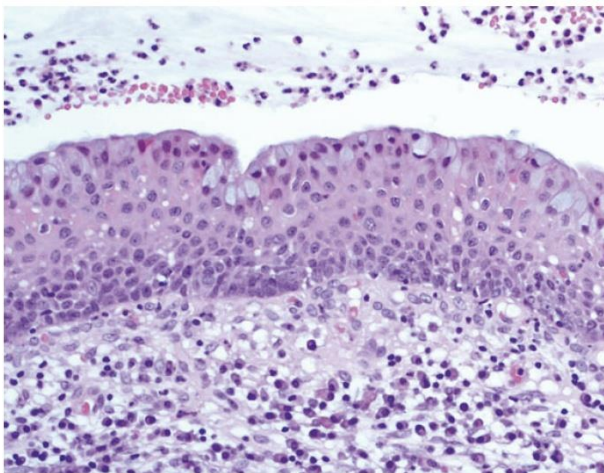


Figure 7 : Zone de transformation cervicale.

La surface de l'épithélium endocervical est partiellement remplacée par l'épithélium malpighien métaplasique. Figure tirée à partir des travaux de Smith [8].

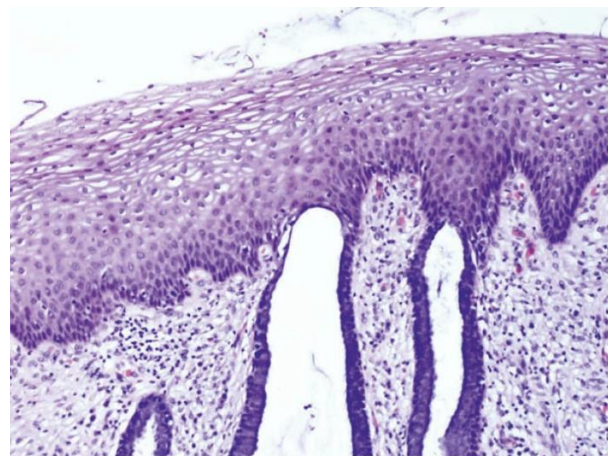


Figure 8 : Zone de transformation cervicale

L'épithélium endocervical de surface est complètement remplacé par un épithélium malpighien métaplasique mature qui recouvre les ouvertures du crypte. Figure tirée à partir des travaux de Smith [8].

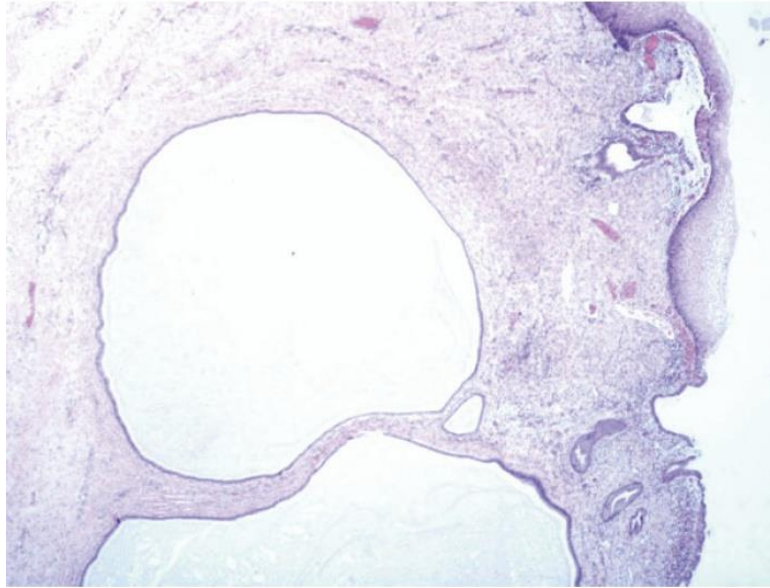


Figure 9 : Formation de kyste de rétention de la glaire dans la zone de transformation.
Conséquence d'une occlusion complète des ouvertures du crypte par l'épithélium malpighien métaplasique.
Figure tirée à partir des travaux de John H. F. Smith [8].

Le processus métaplasique commence à la JSC original et se déplace vers l'orifice externe pendant la période de reproduction. Ainsi, une nouvelle JSC est formée entre l'épithélium malpighien métaplasique nouvellement formé et l'épithélium cylindrique restant éversé sur l'exocol. Dans la tranche d'âge de la péri ménopause, la JSC se déplace progressivement vers l'orifice externe et comme le col de l'utérus rétrécit après le début de la ménopause en raison du manque d'œstrogènes, le mouvement de la nouvelle JSC vers l'orifice externe est accéléré, de sorte que la nouvelle JSC n'est souvent pas visible à l'examen colposcopique chez les femmes ménopausées. La métaplasie malpighienne est un processus irréversible mais progresse à des vitesses variables dans différentes zones du même col, de telle que différentes zones de maturité peuvent être observées dans l'épithélium malpighien métaplasique associé aux îlots résiduels d'épithélium cylindrique. L'épithélium métaplasique adjacent à la nouvelle JSC est immature, tandis que celui situé près de la JSC originale est mature. La partie du col où l'épithélium cylindrique a été remplacé ou en train d'être remplacé par un épithélium malpighien métaplasique est appelée la zone de transformation et

est délimitée distalement par la JSC originale et proximale par la nouvelle JSC (Figure n°10). C'est dans cette zone que les « human papillomavirus (HPV) » oncogènes interagissent avec l'épithélium malpighien et glandulaire et virtuellement toutes les néoplasies malpighiennes et la majorité des néoplasies glandulaires prennent naissance dans cette zone [19-23].



Figure 10 : Aspect colposcopique du col utérin chez une femme en âge de procréer montrant la JSC originale et la JSC nouvelle.

Figure tirée à partir des travaux de John H. F. Smith [8].

✚ Cytologie de l'épithélium endocervical normal :

Les cellules endocervicales normales présentes dans les préparations cytologiques cervicales sous forme de groupes homogènes et solidaires ou de cellules uniques dispersées. Lorsqu'on observe les groupes homogènes et solidaires, ils ont une apparence caractéristique en nid d'abeille avec des noyaux arrondis, et lorsqu'ils sont vus de profil, ils forment des palissades de cellules cylindriques avec des noyaux en position basal ressemblant à une «haie» (Figures n°11 et 12). Les cellules individuelles dans un groupe homogène peuvent montrer une variation considérable de la taille du noyau mais la polarité est maintenue et il leur manque d'autres caractéristiques de la néoplasie (Figure n°13). Les cellules individuelles sont reconnues par leur forme cylindrique avec

un cytoplasme haut délicat et des noyaux en position basale (Figure n°14). Les noyaux des cellules endocervicales ont un motif fin de la chromatine et un ou plusieurs noyaux peuvent être identifiés à proximité de la membrane nucléaire. Les cellules ciliées peuvent être identifiées, en particulier dans des échantillons de prélevés avec la brosse dans le canal endocervical supérieur, comme indiqué ci-dessus, et doivent être distinguées des cellules ciliées de la métaplasie tubo endométrioïde (Figure n°15).

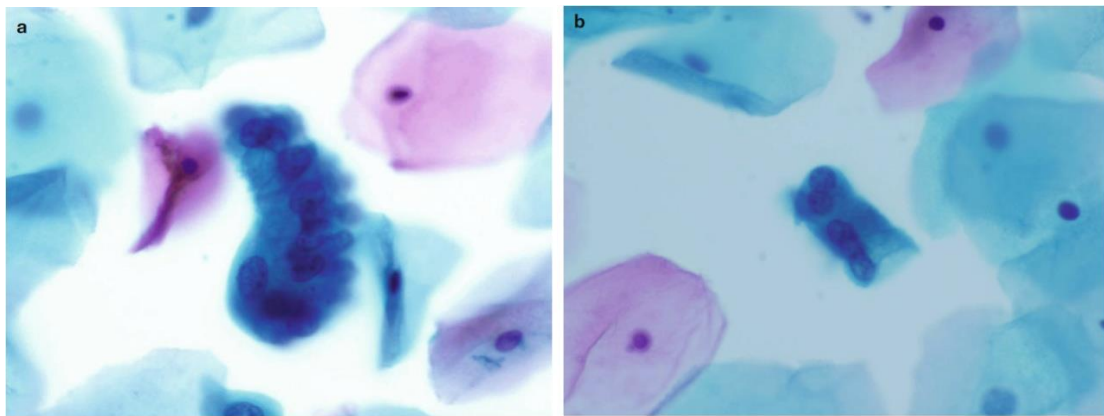


Figure 11 (a, b) Cellules endocervicales normales dans une configuration caractéristique en «haie».

À noter que même dans le groupe légèrement incurvé, l'orientation basale des noyaux est maintenue (SurePath).
Figure tirée à partir des travaux de John H. F. Smith [8].

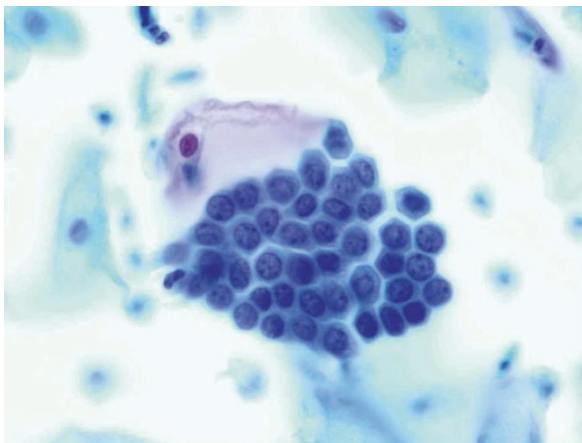


Figure 12 :Un groupe de cellules endocervicales normales.

Aspect en «nid d'abeille» (Sure Path).

Figure tirée à partir des travaux de. Smith [8].

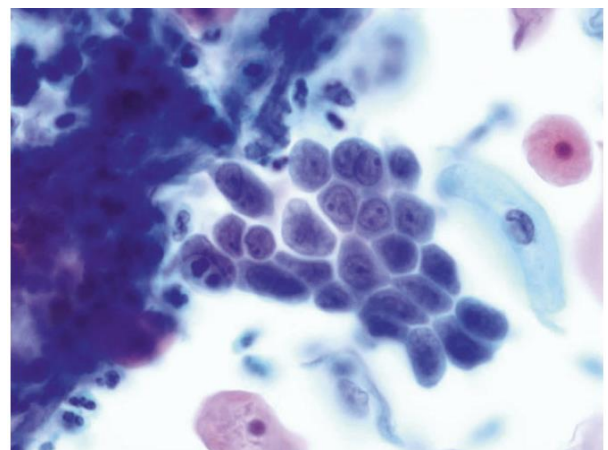


Figure 13 : Un groupe de cellules endocervicales dans un échantillon avec inflammation.

Montre des variations dans la taille du noyau mais le maintien d'un arrangement ordonné et l'absence d'atypie nucléaire (Sure Path).Figure tirée à partir des travaux de John H. F. Smith [8].

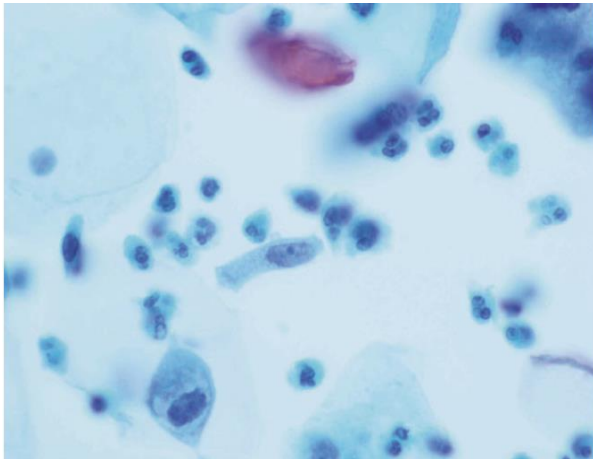


Figure 14 :Cellule endocervicale normale dispersée solitaire dans une préparation de cytologie en phase liquide (Sure Path)
Figure tirée à partir des travaux de. Smith [8].

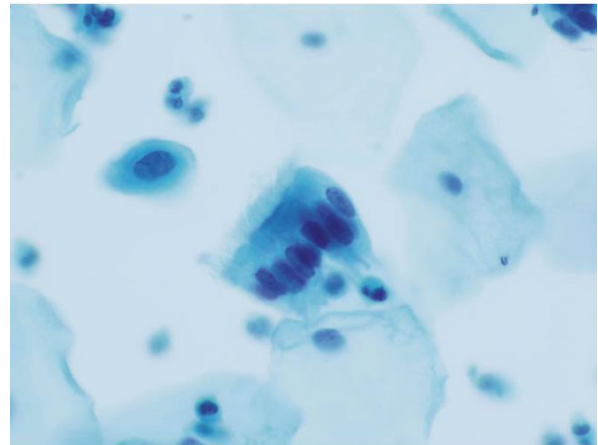


Figure 15 : Une bande isolée de cellules endocervicales ciliées dans un échantillon prélevé par la brosse au niveau de la partie supérieure du canal endocervical.
Noter les cils, la morphologie typique des cellules endocervicales et les caractéristiques nucléaires, ce qui permet de distinguer de la métaplasie tubo endométrioïde. Figure tirée à partir des travaux de John H. F. Smith [8].

3.2. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus:

En 2018, environ 569 847 nouveaux cas de cancer du col utérin ont été diagnostiqués et 311 365 décès sont survenus dans le monde en raison de cette tumeur maligne [1], bien que l'incidence et la mortalité varient considérablement selon la localisation géographique (Figure 16).

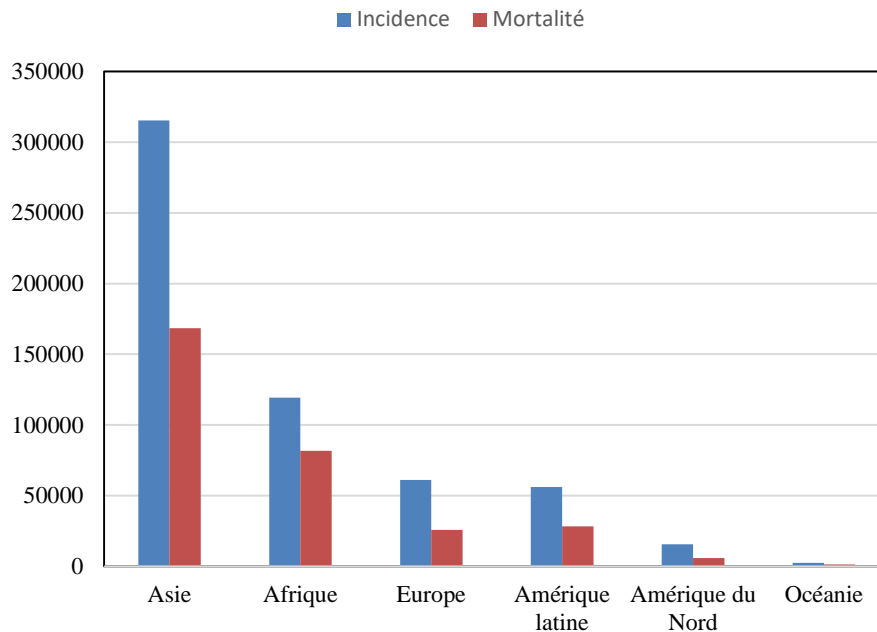


Figure 16 : Incidence et mortalité par cancer du col de l’utérus dans le monde (GLOBOCAN 2018).

Dans les pays à revenu élevé, l’incidence et la mortalité par cancer du col de l’utérus ont diminué de plus de 50% au cours des 30 dernières années, et ce, depuis l’introduction de programmes de dépistage formalisés [24]. Une étude des tendances globales dans 38 pays des cinq continents a montré une diminution substantielle des taux d’incidence standardisés dans les pays à revenu élevé, alors que ces taux ont augmenté ou se sont stabilisés dans les pays à faibles ressources inclus dans l’étude [25], Figure 17.

Cependant, des diminutions du taux d’incidence du cancer du col utérin ont été observées dans les pays à revenu faible ou intermédiaire lorsqu’un dépistage opportuniste a été utilisé [26]. En 2012, le cancer du col utérin était la onzième tumeur maligne la plus fréquente chez les femmes (9,9 / 100 000) et la neuvième cause de mortalité par cancer (3,3/100 000) dans les pays à revenu élevé [27]. Cependant, dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, il était le deuxième cancer le plus fréquent (15,7 / 100 000 femmes) et la troisième cause de décès par cancer (8,3 / 100 000).

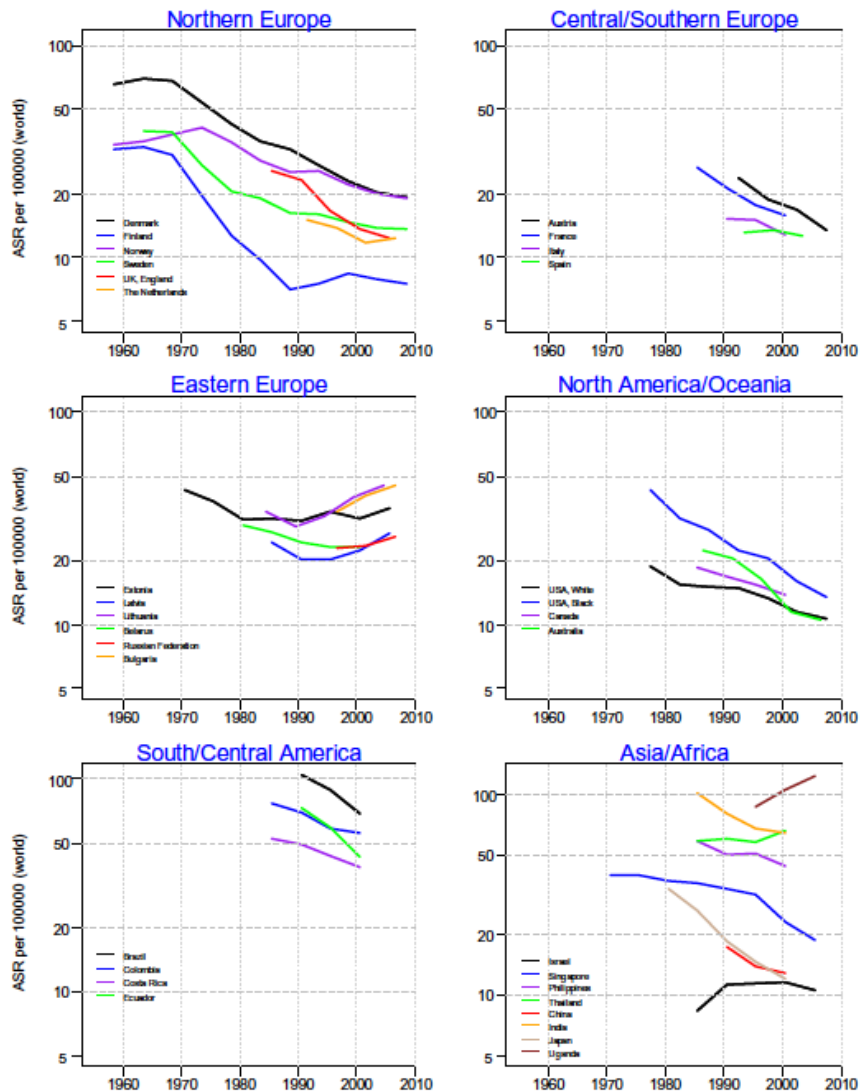


Figure 17 : Tendances d'incidence du cancer du col utérin normalisées selon l'âge, par région géographique, chez les femmes âgées de 30 à 74 ans.

ASR: taux d'incidence standardisé selon l'âge.

Figure tirée à partir des travaux de Vaccarella *et al.* [25].

En Afrique et en Amérique latine, le cancer du col utérin est la principale cause de mortalité spécifique par cancer chez les femmes. Les risques de développer un cancer du col de l'utérus au cours de la vie (jusqu'à 74 ans) étaient de 0,9% chez les femmes des pays à revenu élevé ; tandis qu'ils étaient de 1,6% chez les femmes dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. De plus, le risque de décès par cancer du col de l'utérus était de 0,3% chez les

femmes dans les pays à revenu élevé, alors qu'il était de 0,9% chez les femmes dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Aux États-Unis, l'âge médian au diagnostic est de 47 ans, avec près de 50% des cas diagnostiqués chez les femmes de moins de 35 ans [28]. En Afrique du Sud, où le cancer du col utérin est la principale cause de décès par cancer chez les femmes, plus de 25% des diagnostics réalisés entre 2004 et 2012 concernaient des femmes âgées de 40 à 49 ans [29]. Durant cette période, la mortalité spécifique par âge augmentait avec l'âge, avec 70% des décès survenus chez des femmes âgées de plus de 50 ans [29]. Dans une étude au niveau populationnel sur près de 70 000 cas de cancer du col utérin survenus sur une période de 7 ans, les femmes plus âgées étaient plus susceptibles être diagnostiqués avec une maladie en phase avancée (16,53% chez les femmes âgées de 21 à 34 ans contre 42,44% chez celles âgées de 70 ans) [30].

3.2.1. Étiologie du cancer du col de l'utérus :

3.2.1.1. Les infections au papillomavirus :

Les papillomavirus (PVs) sont de petits virus à acide désoxyribonucléique (ADN) double brin (ds) non enveloppés appartenant à la famille des Papillomaviridae. En plus d'être spécifiques à un site, les PVs sont également très spécifiques à une espèce [31]. Infectant la plupart des mammifères et des oiseaux, plus de 300 types de papillomavirus ont été identifiés, dont plus de 200 human papillomavirus (HPV) [32]. L'infection à HPV est extrêmement fréquente et plus de 80% des individus seront infectés à un moment donné de leur vie. L'infection est généralement infraclinique et seule une minorité des personnes infectées est affectée par leur exposition. En tant que virus strictement épithéliotrope, sa transmission est parfois appelée «peau à peau»: les virions

emballés sont transférés d'un individu à l'autre à l'intérieur de cellules différenciées en phase terminale, ce qui nécessite un niveau de contact.

✚ **Classification des papillomavirus :**

Les membres de la famille PV sont formellement classés en fonction de l'homologie de séquence du cadre de lecture ouvert L1 (ORF); le principal gène de structure du virus qui est hautement conservé, y compris pour l'association de risque du virus [33]. La famille est divisée en genres désignés par des lettres grecques qui ont moins de 60% d'homologie entre les séquences. Les PV humains appartiennent aux genres alpha, bêta, gamma, mu et nu. Ainsi, les espèces d'HPV sont composés de groupe de « type » d'HPV reliés et sont dénommés par leur genre d'hôte suivi d'un nombre, par exemple, HPV 16, est contenu (de même que les HPV 31, 33, 35, 52, 58) dans le groupe 9 des espèces alpha (voir Figure n°3, adapté de [34]). Les espèces groupes d'espèces contiennent 61% à 70% de séquences homologues. Après les espèces, arrivent les types qui ont 71 à 89% d'homologie. À l'intérieur des types, se trouvent les sous-types qui ont 90% à 98% d'homologie; et enfin, à l'intérieur des sous-types, il y a des variantes qui ont plus de 98%. Certainement, la méthode fréquemment utilisée pour décrire les HPV est au niveau du «type» (plutôt qu'en espèce). Les numéros respectifs sont attribués en fonction de la date à laquelle ils ont été formellement ratifiés par le Centre international de référence pour les HPV.

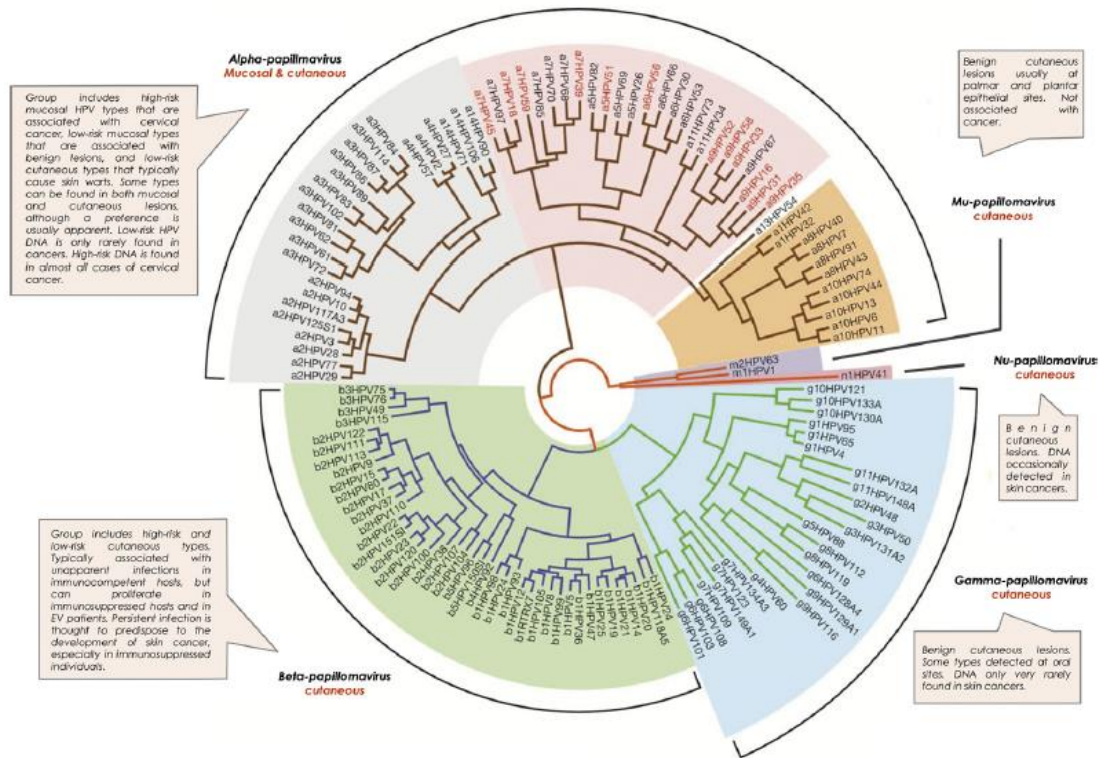


Figure 18 : Relation évolutive entre les papillomavirus humains.

Figure tirée à partir des travaux de Doorbar et al., [34].

Le genre alpha contient l'essentiel des HPV cliniquement pertinents, y compris les types oncogènes, qui peuvent infecter la muqueuse génitale. Cependant, à l'intérieur du genre alpha, il y a certains types d'HPV qui infectent également l'épithélium cutané, entraînant des verrues bénignes telles que les types 2 et 57. Les virus bêta, gamma, mu et nu infectent généralement les épithéliums cutanés avec le bêta HPV impliqués dans les lésions spécifiques de l'épidermodysplasie verruciforme.

En plus d'une approche systématique de la classification des HPV en fonction de la séquence primaire, les types d'HPV sont agrégés en fonction de la force de leur association avec une tumeur maligne. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a mis en place un groupe de travail chargé d'examiner les données factuelles sur l'état de risque des différents types d'HPV

grâce à l'évaluation des données épidémiologiques globales, l'accent étant mis sur les études cas-témoins.

Actuellement, 12 types d'HPV sont considérés comme cancérogènes de groupe 1, les HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59, avec un autre (HPV 68); et sept types (26, 53, 66, 67, 70, 73, 82) sont considérés respectivement comme «probablement» ou «potentiellement» cancérogènes selon la définition du CIRC [35]. Le concept de types à faible risque est également bien établi, les plus pertinents sur le plan clinique étant les HPV 6 et 11, responsables de près de 90% des verrues génitales et d'une proportion de CIN1. Il existe des rapports sur de types «potentiellement cancérogènes» et même des types à faible risque qui sont les types seulement détectables dans les cancers. Cela dit, étant donné que 96% de tous les HPV positifs dans les cancers du col utérin sont attribuables aux types des groupes 1 et 2A uniquement, il est raisonnable d'accepter que tous les types au-delà soient rarement associés à une maladie importante. Enfin, il est important de souligner que les catégories du CIRC sont quelque peu mutables et sujettes à de nouveaux changements à mesure que les preuves s'accumulent; par exemple, le HPV 66, alors qu'il était considéré à l'origine comme un type cancérogène du groupe 1 en 2005, a été transféré dans la catégorie «peut-être cancérogène» sur la base d'une analyse actualisée des données factuelles [35].

✚ **Organisation du génome de HPV et son cycle de vie :**

Le génome de HPV est constitué d'environ huit kilo bases (Kb) d'ADN épisomal circulaire. Il est divisé en trois régions qui sont :

1. Une région de contrôle longue contenant l'origine de réplication (Ori) et des sites promoteurs pour la transcription de gènes, variables entre les différentes espèces d'HPV, indiquant l'évolution diverse du virus.

2. Une région qui code pour les gènes précoces des protéines E1, E2, E4, E5, E6 et E7.
3. Une région tardive codant pour les gènes L1 et L2.

Alors que les gènes tardifs, en particulier L1, sont hautement conservés entre les différents PVs, il existe une grande hétérogénéité associée aux gènes précoces. Par exemple, le gène E5 n'existe pas dans les HPV de la famille bêta et le gène E6 est absent dans certains HPV de la famille gamma tels que les HPV 101, 103 et 108 [36]. La figure n°19 et le tableau n°1 résument les principaux ORF HPV et leurs fonctions [37].

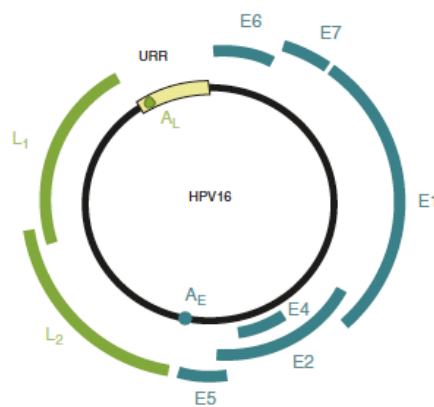


Figure 19 : Représentation schématique de l'organisation du génome d'HPV16.

Le génome contient des régions précoces (en bleu) et tardives (en vert), qui sont liées au moment de l'expression au cours du cycle de vie du virus. Le génome contient également une région régulatrice en amont (URR) et deux promoteurs pour l'expression du gène précoce (AE) et tardive (AL)

Tableau 1 : Fonction des différentes protéines exprimées par l'HPV.

Protéine	Fonctions
E1	Impliquée dans la réplication du génome d'HPV
E2	Facteur de réplication et de transcription du génome d'HPV pour E6 et E7. A également un rôle dans la ségrégation du génome.
E4	Exprimée en tant que protéine de fusion E1 ^ E4. Perturbe les cytokératines et facilite la libération de virions.
E5	Petite protéine transmembranaire qui active la voie de signalisation de l'EGFR et joue un rôle dans l'évitement de la réponse immunitaire.
E6	Oncoprotéine qui interagit avec et dégrade la protéine p53 et active l'activité de la télomérase. Impliquée dans la prolifération cellulaire, en évitant l'apoptose et l'évasion immunitaire.
E7	Oncoprotéine qui contrôle le cycle cellulaire par la liaison et la dégradation de la protéine pRB. Provoque une instabilité et une transformation chromosomique.
L1	Protéine majeure de capsidie impliquée dans l'encapsidation du virus et dans l'entrée virale et le trafic nucléaire.
L2	Protéine mineure de la capsidie impliquée dans l'encapsidation du virus et dans l'entrée virale et le trafic nucléaire.

EGFR = Récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor). Tiré et adapté à partir de Stanley M. [8].

Pour mieux comprendre le cycle de vie du HPV, il faut principalement comprendre les PVs alpha. Toutefois, les principes généraux peuvent être étendus à d'autres systèmes virtuels. Le cycle de vie du HPV est très étroitement lié à la différenciation de l'épithélium (Figure n°20) [38]. On pense que l'infection par le virus se produit par l'intermédiaire de micro-plaies dans la couche épithéliale, donnant accès aux cellules souches basales. Il est bien établi que la zone de transformation, en particulier la région métaplasique, est susceptible d'être infectée en raison de l'accessibilité accrue et de la prolifération des couches cellulaires basales. Cependant, plus récemment, la découverte d'une population discrète de cellules de jonction pavimento-cylindrique (JPC) potentiellement sujettes à l'infection a également été suggérée

[39]. Les particules virales se lient aux chaînes glycosaminoglycanes (GAG) du protéoglycane sulfate d'héparine (HSPG), ce qui entraîne une modification de conformation du virion. On pense que des récepteurs supplémentaires sont nécessaires à l'entrée du virus, mais ceux-ci doivent encore être caractérisés [40]. Lors de l'infection, E1 et E2 sont les premières protéines virales exprimées conduisant à l'établissement d'un nombre de copies épisomiques compris entre 50 et 200. Le maintien d'un faible niveau d'épisomes viraux dans la couche basale, qui peut ensuite être réactivé, a été démontré dans des modèles animaux. La réactivation peut être la conséquence de modifications de la surveillance immunitaire, de modifications des niveaux d'hormones et / ou de facteurs de croissance, de l'irradiation par les rayons UV ou de l'abrasion / des blessures. Il existe également des preuves suggérant qu'une infection latente, plutôt que productive, pourrait être plus susceptible de se produire dans des sites anatomiques où le cycle de vie complet ne peut être supporté que faiblement. Comme plusieurs virus, la notion d'infection latente avec HPV sans signes cliniques ou microscopiques de la maladie est crédible.

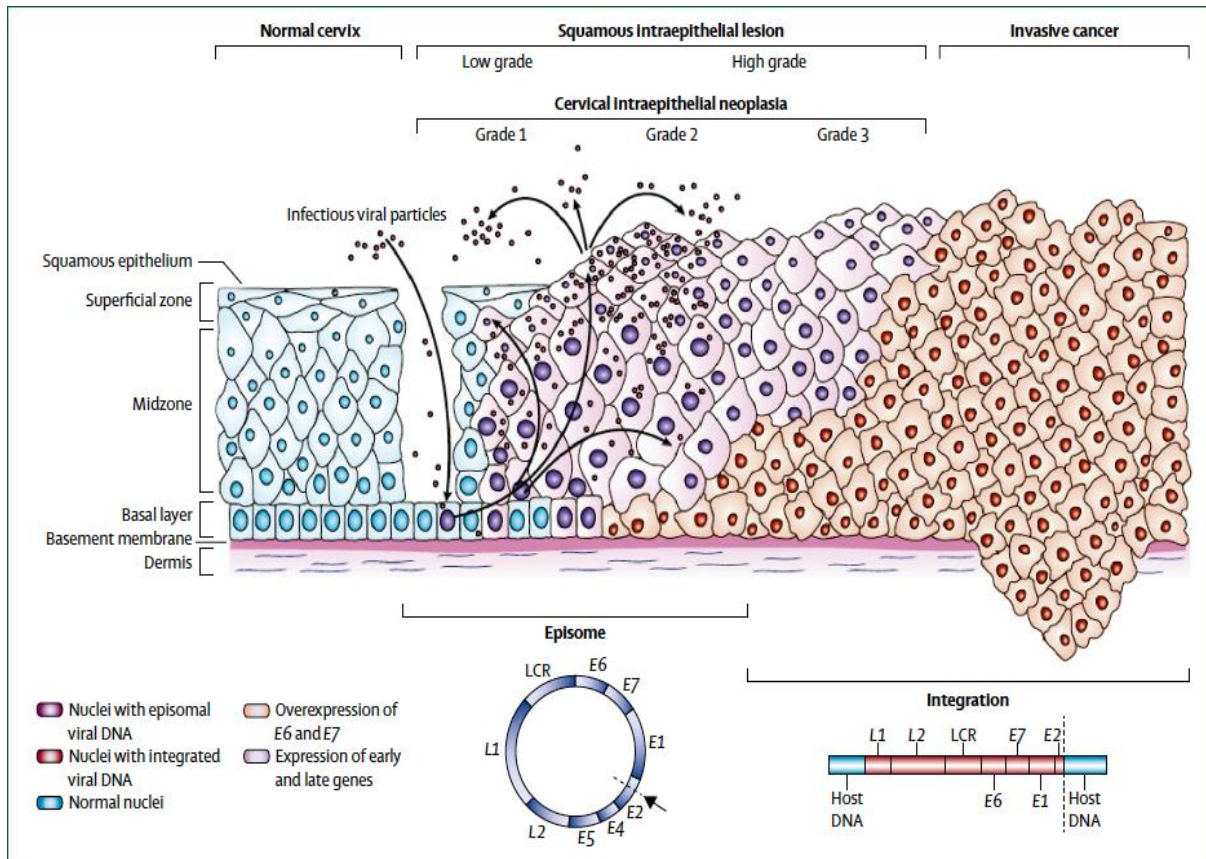


Figure 20 : Cycle de vie du HPV dans l'épithélium en différenciation.

La figure montre la différenciation normale de l'épithélium malpighien stratifié dans le coin le plus à gauche (bleu clair). Dans le panneau du milieu, les kératinocytes basaux infectés par le HPV (représentés en bleu foncé) avec le génome du virus épisomal se divisent et passent aux couches supra basales qui restent dans le cycle cellulaire et continuent à proliférer, conduisant au cancer. Les virions sont produits et éliminés de la couche la plus haute de l'épithélium. Les cellules avec les génomes intégrés (en rouge) sont indiquées dans le panneau de droite. L'intégration peut causer l'immortalisation des cellules et une prolifération continue menant à une tumeur maligne.

Dans le cycle de vie «productif» du HPV (c'est-à-dire la capacité du virus à créer des virus filles), la protéine E2, ainsi que les protéines d'attache cellulaires telles que la protéine 4 contenant une bromodomaine (Brd4), lie l'épisome viral au génome cellulaire. Ainsi, la réplication virale survient en même temps que la réplication cellulaire. Les protéines E1 et E2 sont également responsables de la régulation et de la transcription d'autres protéines précoces comme les protéines E5, E6 et E7. La prolifération initiale des cellules basales par des facteurs cellulaires est essentielle pour conduire à l'expression des protéines virales au cours d'un cycle de vie productif, et les protéines E5, E6 et

E7 modifient l'environnement cellulaire pour permettre l'amplification du génome viral. Lorsque les cellules infectées se déplacent vers les couches supérieures de l'épithélium, l'expression des protéines tardives E4, L1 et L2 survient. Les virions sont initialement assemblés par recrutement de la protéine L2 dans l'épisome en cours de réplication avec les protéines majeures et mineures de la capsid (L1 et L2), puis incorporés à un rapport de 5: 1 pour créer la particule virale. La protéine E4 perturbe la structure de la kératine et facilite la libération du virion dans les couches supérieures de l'épithélium. Ce cycle de vie du virus s'observe dans la plupart des infections à HPV à faible risque et dans les infections à haut risque. Il est à noter que les protéines E5, E6 et E7 associées aux types à haut risque diffèrent de celles des types à faible risque, en particulier dans leur capacité à conduire la prolifération cellulaire dans le compartiment des cellules basales, à interagir avec les protéines suppresseurs de tumeurs et à leur capacité d'évasion immunitaire.

Les raisons pour lesquelles certaines infections ne suivent pas un processus productif ne sont pas entièrement comprises. L'intégration de l'ADN viral dans le génome de l'hôte est considérée comme un facteur de risque d'infection non productive et potentiellement une infection en transformation, bien que l'ADN viral intégré du HPV puisse être retrouvé dans les tissus cervicaux normaux. La plupart des cancers ont des formes «mixtes» du virus (c'est-à-dire épisomales et intégrées), bien qu'une composante contienne des formes épisomales exclusivement. Il existe des preuves suggérant que la présence d'un gène E2 intact dans les cancers induits de façon épisomique peut entraver l'effet exercé par les protéines E6 et E7, avec E5 jouant ainsi un rôle plus significatif dans ce groupe [41]. L'intégration est distribuée de manière aléatoire et, bien que les caractéristiques des zones potentiellement «fragiles» du génome aient été décrites, aucun site d'intégration préférentiel spécifique sur le génome n'a été défini [42]. Cependant, il a été observé que la perturbation du

gène E2 de HPV est une conséquence de l'intégration [43]. La protéine E2 contrôle la transcription des oncogènes viraux E6 et E7, et ses niveaux dans les différentes couches de l'épithélium sont étroitement régulés pour contrôler le cycle de vie du virus. La libération des protéines E6 et E7 à partir du contrôle transcriptionnel médié par la protéine E2 conduit à un niveau d'expression élevé des protéines E6 et E7, ce qui induit une série de processus cellulaires pouvant conduire à l'immortalisation et à la transformation maligne des cellules. La protéine E7 est une petite protéine dont l'une des fonctions principales est la liaison et l'inactivation de la protéine du rétinoblastome (pRB), un régulateur du cycle cellulaire. La protéine E7 des HPV alpha à haut risque exerce une plus forte affinité de liaison avec la pRB en raison de la subtilité structurelle de l'extrémité N-terminale de la protéine (par rapport aux types à faible risque). Dans les phases G0 et G1 précoce du cycle cellulaire, la protéine pRB se lie et inactive les facteurs de transcription de la famille E2F, qui médie la transcription des gènes responsables de la progression vers la phase S. Durant la phase tardive de G1, la protéine pRB est phosphorylée par les kinases cyclines dépendantes (CDK) et la pRB hyper-phosphorylée libère le facteur de transcription E2F. L'expression continue de gènes sensibles à E2F entraîne une division cellulaire incontrôlée. La phosphoprotéine phosphatase 1 (PP1c) agit en compétition avec les CDK pour déphosphoryler la pRB afin de maintenir le contrôle du cycle cellulaire. La protéine E7 associée aux types HPV oncogènes se lie à la pRB et libère E2F pour l'expression constitutive des gènes de la phase S entraînant une prolifération cellulaire continue. Elle se lie également faiblement à d'autres protéines impliquées dans la prolifération cellulaire, telles que p107 et E2F1. Les capacités d'immortalisation et de transformation des protéines E7 «à haut risque» ont été prouvées, alors que les types à faible risque n'ont pas cette capacité. Comme avec la protéine E7, les protéines E6 associées aux HPV oncogènes ont également une association plus forte avec une protéine

suppresseur de tumeur, dans ce cas, la protéine p53. Lors de l'activation, la protéine p53 active de manière transcriptionnelle les gènes nécessaires à l'apoptose et à l'arrêt du cycle cellulaire. Cependant, dans les cellules infectées par les HPV oncogènes, l'activité de la p53 est modulée par la protéine E6. La protéine E6 provoque une protéolyse de la p53 médiée par l'ubiquitine par son interaction avec la protéine associée à l'ubiquitine ligase E6 (E6AP). La protéine E5, quant à elle, stabilise et renforce le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF), la signalisation et l'activité mitogen-activated protein (MAP) kinase. Les processus susmentionnés conduisent à la prolifération de cellules endommagées dépourvues de capacités de réparation et susceptibles de subir une mutation secondaire, tous ces éléments peuvent les prédisposer à un phénotype malin [44].

✚ **Prévalence du HPV dans la population générale :**

Alors que l'incidence du HPV associée à la morbidité et à la mortalité varie considérablement dans le monde, les données mondiales indiquent que le schéma d'infection est relativement consistant. En ce qui concerne les femmes, le HPV est contracté peu de temps après le début de l'activité sexuelle, avec un pic chez les femmes jusqu'à 25 ans, puis un déclin dans les tranches d'âge de 35 à 44 ans. Bien que cette tendance de «pic et de déclin» ait été démontrée dans plusieurs pays, il existe des preuves suggérant des différences spécifiques aux pays concernant le nombre d'infections par le HPV en circulation (prévalence globale) ainsi que la prévalence par type, même dans les pays développés qui offrent des services de soins de santé similaires [45]. Par exemple, des données provenant des Pays-Bas indiquent que la prévalence des HPV oncogènes chez les femmes (non vaccinées) âgées de 30 à 60 ans participant au dépistage de routine du col utérin est d'environ 6% [46]. Cette fréquence est 12% Royaume-Uni. Après ajustement pour le type d'étude, l'âge et la méthodologie, la prévalence de l'ADN HPV dans le monde a été estimée à environ 10%, avec les

valeurs les plus élevées sont observées en Afrique et en Amérique latine (20-30%) et les plus faibles sont retrouvées en Europe du Sud et en Asie du Sud-Est (6-7%), Figure n°21. Les raisons de ces différences sont multiples et probablement liées à des contributions relatives de différents des facteurs de risque externes, des différences sociodémographiques, des différentes pratiques sexuelles des mœurs et, potentiellement, de la susceptibilité génétique inhérente. Un deuxième «pic» d'infection à HPV a été décrit chez les femmes de plus de 45 ans. Bien que cela ne soit pas reproduit dans tous les contextes nationaux, il existe suffisamment de données pour indiquer qu'il s'agit d'un phénomène réel chez certaines. Que cela soit provoqué par effet de cohorte, la diminution de l'immunité contre une infection passée ou le changement de pratiques sexuelles, n'est pas bien établi [35, 45].

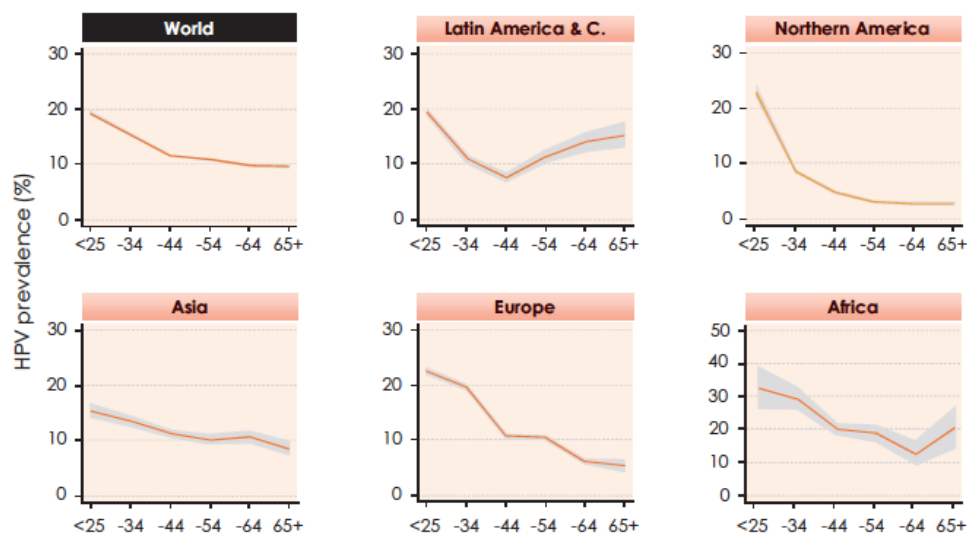


Figure 21 : Prévalence du HPV chez les femmes ayant une cytologie normale par groupe d'âge

La zone ombrée représente les intervalles de confiance à 95%. Redessiné de Bruni L et Al. [47].

Même si la grande majorité des infections à HPV sont acquises après le début de l'activité sexuelle, l'infection par les HPV oncogènes peut être contractée pendant l'enfance en l'absence de viol. Les données

épidémiologiques sur l'histoire naturelle du HPV chez les enfants sont relativement rares par rapport aux adultes; toutefois, les preuves suggèrent que le HPV peut être contracté par transmission verticale pendant l'accouchement vaginal et également après l'accouchement par le biais d'un contact étroit avec le soignant et l'enfant.

Alors que la plupart des infections disparaissent à 6 mois environ, des familiales études longitudinales ont indiqué qu'une proportion persisterait au-delà de cette période et que des infections à types bêta, tels que HPV 2 et alpha, notamment HPV 16, ont été observées au-delà de 6 mois [48]. Alors que HPV 16 est généralement toujours le type à haut risque le plus fréquemment détecté, la prévalence / rang subséquent des 11 autres types à haut risque du groupe 1 varie également d'un pays à l'autre. Cependant, lorsque la prévalence spécifique à un type est évaluée au sein d'une maladie significative (néoplasie intraépithéliale cervicale 2 + (CIN2+)) plutôt que dans la population générale, les classements convergent largement, comme nous le verrons plus loin. La figure n°22 montre la prévalence des HPV oncogènes dans un échantillon de femmes participant au dépistage systématique du cancer du col utérin en Écosse [49]. Bien que les données tirées des programmes de dépistage soient sans aucun doute utiles étant donné qu'elles intègrent une large tranche d'âge et incluent l'âge du pic pour l'incidence du cancer du col utérin, elles sous-estiment l'ampleur de l'infection, car elles ne prennent pas en compte les femmes qui ne fréquentent pas les services de dépistage, qui courent un plus grand risque d'infection et de maladie.

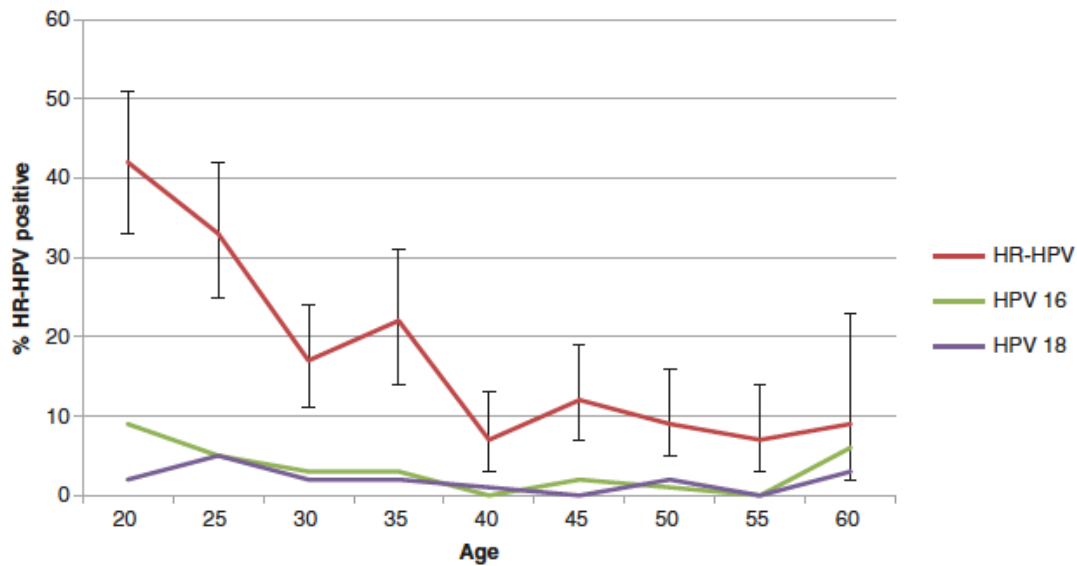


Figure 22 : Prévalence des HPV oncogènes chez les femmes âgées de 20 à 60 ans participant au dépistage systématique du cancer du col utérin en Écosse [50].

✚ Élimination et risque du HPV :

La plupart des infections du tractus génital, y compris les infections à haut risque, disparaissent ou deviennent indétectables dans les 2 ans suivant l'infection. Cependant, la probabilité et la vitesse de cette élimination dépendent du type de HPV à haut risque et des comorbidités telles que la suppression immunitaire ou du fait que l'infection soit associée à une maladie cervicale sous-jacente ou non. Il a été démontré que l'utilisation régulière de préservatifs réduisait la transmission, bien que le HPV soit «pan-génital» et qu'il soit détectable sur les fesses, le scrotum et la région péri anale; les préservatifs sont, au mieux, partiellement protecteurs. Il a également été démontré que la circoncision masculine réduisait le risque de transmission du HPV[51]. Alors qu'il a été démontré que l'acquisition du HPV diminuait avec l'âge, certains rapports indiquent qu'une infection persistante est plus susceptible de se manifester à un âge plus avancé (> 30 ans). Cependant, ces observations sont quelque peu confondues par un manque de cohérence quant à la définition d'une infection persistante. Une infection persistante est souvent décrite en termes

d'individu ayant le même type de HPV oncogène sur deux mesures séquentielles, mais le temps entre ces visites peut varier de 6 mois au moins à plusieurs années. De plus, la durée de l'infection avant la première mesure positive est généralement inconnue dans les études longitudinales. Malgré ces problèmes, les femmes qui ont une infection «persistante», définie comme un test positif pour le HPV après deux visites ou plus, ont un risque accru de développer une CIN2 + par rapport à celles qui ont une infection transitoire. Les différents risques des types spécifiques des HPV oncogènes pour le développement de lésions de haut grade sont également bien documentés, en particulier, le «risque» unique du HPV 16. Les rapports de risque relatifs (RR) du développement de CIN2 + dans les 2 ans suivant des infections persistantes à 6 mois par les HPV16, HPV 33, HPV 31, HPV 45 et HPV 18 ont été rapportés à 10,44; 9,65; 5,68; 5,38 et 3,8; respectivement, par rapport aux femmes infectées par un type de HPV à faible risque (Figure n° 23). Lorsque CIN3 + est utilisée comme issue finale, le risque de progression vers CIN3 + chez les femmes présentant un HPV 16 et un HPV 33 est 25 fois plus élevé (par rapport aux femmes infectées avec un type à faible risque). Comparativement, le risque de développer une CIN3+ est 10 fois plus élevé chez les femmes ayant une infection persistante de plus de 6 mois par le HPV 31; tandis que les femmes sont infectées par le HPV 18 ou 45 ou l'un des types à haut risque ont un risque multiplié par 6 et 4 respectivement [52, 53].

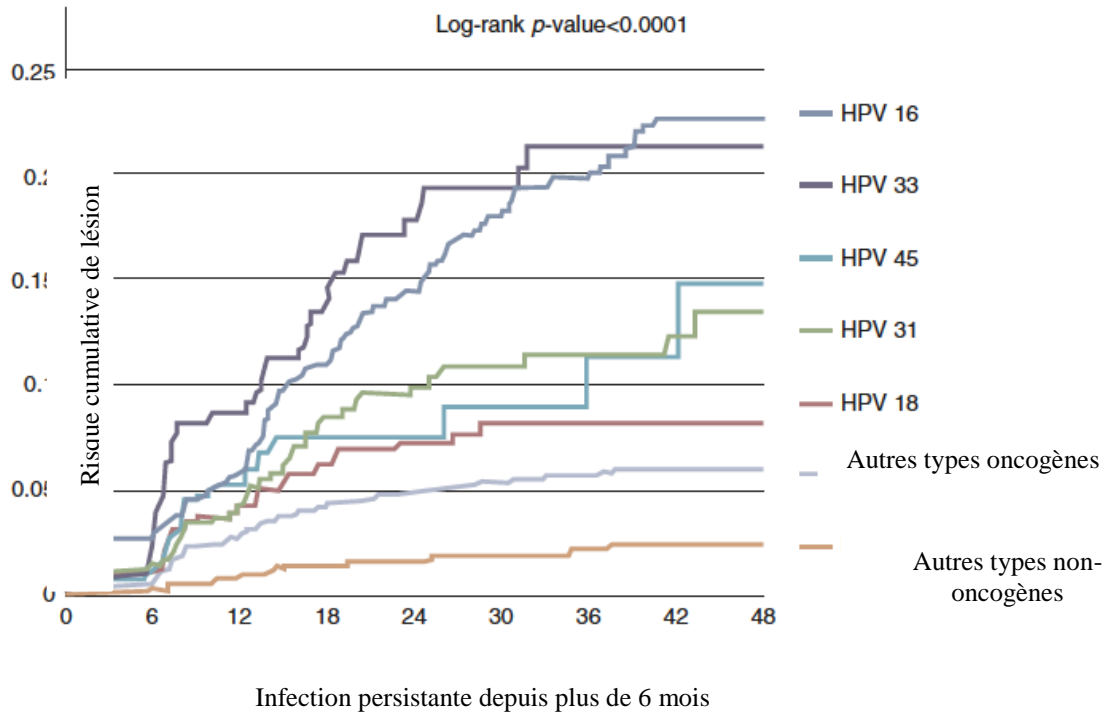


Figure 23 :Risque de progression d’une infection persistante de 6 mois (6 MPI) pour CIN2 + associé au même type de HPV.

Les estimations de Kaplan-Meier du risque cumulatif (%) de développement de lésions CIN2 + associées au même type de HPV ont été calculées pour les types de HPV 16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45 et autres types de HPV oncogènes et non oncogènes (Figure reproduite à partir des travaux avec de Jaisamrarn et al. [52]).

✚ Les facteurs de risque d’infection à HPV :

Les facteurs prédictifs d’infections incidentes sont, sans surprise, corrélés au comportement sexuel de la femme et de son partenaire, il s’agit notamment de l’âge au début des rapports sexuels, du nombre de partenaires, du statut de la relation (célibataire ou non) et du tabagisme. Chez les femmes qui ont rapporté être dans une relation monogame, les facteurs prédictifs de l’infection incidente incluaient le fait de ne pas vivre avec un partenaire et l’âge de ce partenaire. L’utilisation persistante de contraceptifs oraux a été associée à la persistance des HPV oncogènes, de même que la co-infection avec le *Chlamydia trachomatis*, bien qu’il existe une certaine disparité dans la littérature quant à l’ampleur de cet effet après ajustement sur les comportements et du style de vie [35]. Les conséquences d’une infection multiple sur l’acquisition, la persistance et le

risque d'infection sont également quelque peu obscures; les études transversales indiquent qu'après ajustement selon l'âge et la pathologie sous-jacente, la présence de plus d'un type d'HPV à haut risque ne confère pas de risque supplémentaire d'infection et de maladies ultérieures, alors que d'autres ont indiqué qu'il y avait une plus grande chance de contracter un nouveau type de HPV si la femme était déjà infectée et que cela conférait en fait un risque supplémentaire de développer une CIN. Il est certain que les infections multiples sont fréquentes, en particulier chez les jeunes femmes de moins de 30 ans où environ 50% de ces femmes ont une infection multiple à HPV oncogène [45]. Généralement, bien qu'un individu puisse être infecté par plusieurs types, les lésions visibles sont généralement clonales (c'est-à-dire une lésion d'un type), et cela a été démontré avec les méthodologies de dissection par capture laser et les technologies de génotypage très sensibles. Le tableau n°2 résume les principaux facteurs de risque du HPV et le cancer du col utérin.

Tableau 2 : Facteurs de risque du cancer du col utérin.

Facteurs de risque du cancer du col utérin
<p>Une infection chronique par des sous-types oncogènes à haut risque du HPV est responsable de presque tous les cas de cancer du col utérin [54]. Par conséquent, les facteurs de risque sont ceux associés avec l'acquisition une infection par l'HPV, à une altération grave de la réponse immunitaire d'infection à HPV ou les deux [55, 56].</p> <p>Ces facteurs de risque comprennent :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ L'âge précoce du premier rapport sexuel ○ Plusieurs partenaires sexuels ou un partenaire sexuel à haut risque ○ Les antécédents d'IST ○ L'immunosuppression (par exemple après transplantation d'organe ou troubles d'immunodéficience tels que l'infection à VIH) ○ Les antécédents de dysplasie vulvaire ou vaginale liée au HPV ○ La non-participation au dépistage et le sous-dépistage dans les pays dotés de programmes de dépistage du col utérin (responsable d'environ deux tiers des cancers du col utérin dans ces pays) [57, 58]. ○ La parité : le risque de cancer du col augmente avec une parité plus importante, due à l'élargissement de la zone de jonction.

Facteurs de risque du cancer du col utérin

- Le tabagisme : est un facteur de risque majeur de lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin dans les études prospectives européennes consacrées sur les cancers et nutrition qui ont inclus plus de 300 000 femmes. Le fait de fumer, la durée du tabagisme, la quantité totale de cigarette totale fumée était associé avec le double de risque de dysplasie de haut grade et de carcinome après ajustement sur le statut d'HPV. Aussi, l'arrêt du tabagisme était associé à une réduction de moitié du risque.
- L'utilisation prolongée de contraceptifs oraux (CO) (> 5 ans). Ce dernier cofacteur fait l'objet d'un intérêt particulier dans la mesure où limiter l'utilisation des contraceptifs oraux aurait un impact considérable sur le choix des femmes en matière de contraception et donc sur les taux de grossesses non désirées, d'avortements à risque et de mortalité maternelle. Un comité d'experts de l'OMS a donc été convoqué pour examiner les faits d'émettre des recommandations. Il a conclu que toutes les méthodes de contraception, y compris les CO, présentaient des risques et des avantages et qu'en ce qui concernait le cancer du col, les avantages des CO l'emportaient sur les risques, car le nombre de cancers du col résultant de leur utilisation était vraisemblablement très faible. Par conséquent, il ne faut pas empêcher ou décourager les femmes d'opter pour une contraception orale.

3.3. Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :

3.3.1. Aspects historiques et conceptuels des lésions malpighiennes précancéreuses:

Des descriptions de la phase naissante du carcinome épidermoïde du col utérin ont été publiées dans la littérature au début du XXe siècle [59], et le «carcinome in situ», décrit par Broders en 1932 [60], a été reconnu comme une lésion précancéreuse. Par la suite, Reagan et al., ont inventé le terme «dysplasie» pour désigner les lésions intraépithéliales présentant un spectre d'anomalies cytologiques allant de la dysplasie légère à la dysplasie sévère et à être différencié du cancer in situ [61]. Le terme néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN), actuellement utilisé dans le monde entier, a été proposé par

Richart en 1967 [62]. Dans ce schéma, une dysplasie légère et une dysplasie modérée correspondent respectivement à une CIN 1 et CIN 2, et une dysplasie sévère et un carcinome in situ sont regroupés sous le nom de CIN 3. La justification de cette nomenclature est (1) un accord inter-observateur sous-optimal concernant la distinction entre la dysplasie sévère et le carcinome in situ, (2) une coexistence fréquente de ces deux affections et (3) un risque similaire de développement d'un carcinome invasif. Sur la base d'observations clinico-pathologiques, on pense que CIN 1 évolue progressivement en carcinome invasif via CIN 2 et CIN 3, étape par étape, sur une période allant de 8 à 15 ans (Figure n°24). En 1983, le HPV a été identifié comme un agent responsable du développement du carcinome épidermoïde [63]. Il existe une implication de l'infection à HPV dans la CIN, ainsi que pour les patientes atteintes de condylome, et la présence de koilocytose, une expression morphologique d'effets cytopathiques viraux, indiquant que le condylome et la CIN sont inclus dans le spectre de la carcinogenèse malpighienne induite par l'HPV [64-66].

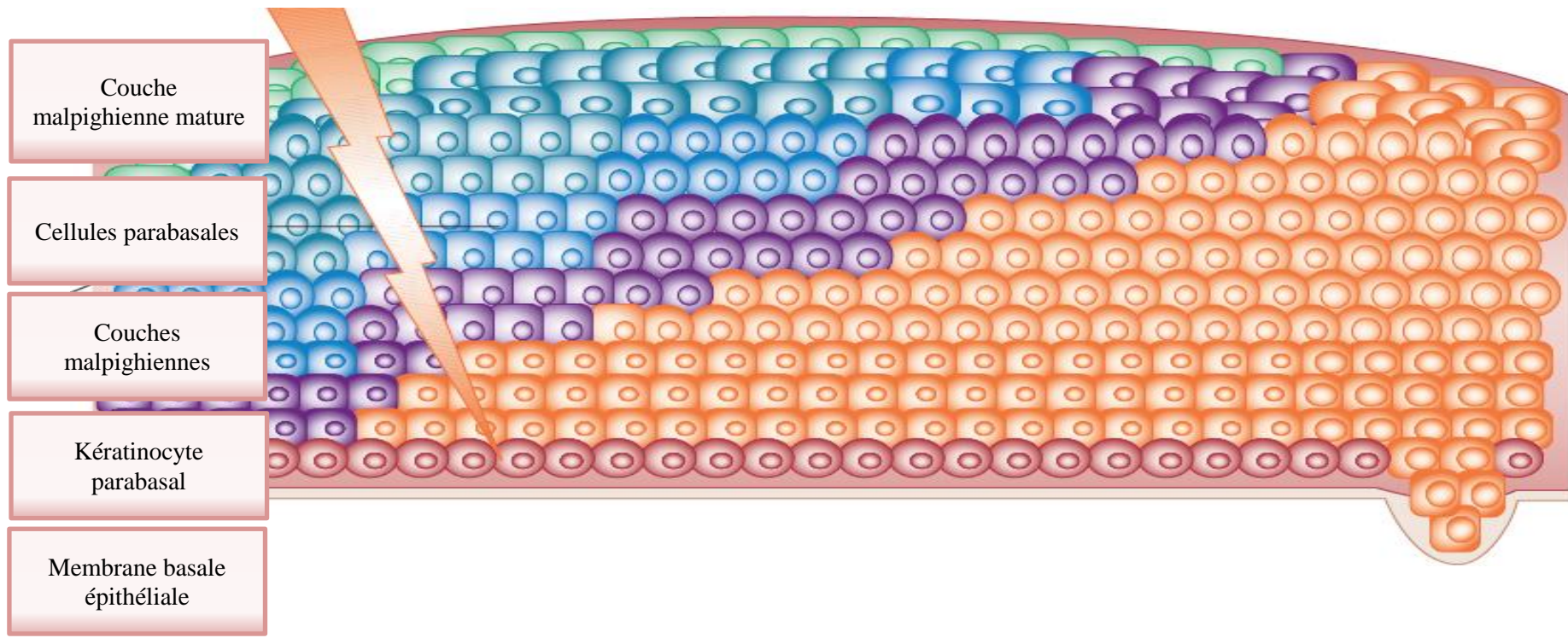
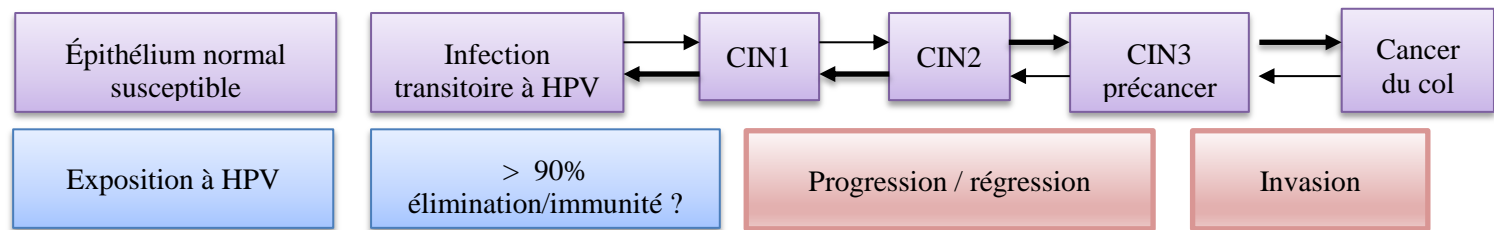


Figure 24 : Le concept de progression des précurseurs du cancer du col utérin et d'infection à papillomavirus humain.

En 1988, le système Bethesda a été introduit aux États-Unis pour la standardisation et la qualité de prise en charge du frottis cytologique cervical ou vaginal [67]. Ce système a proposé le terme lésion malpighienne intraépithéliale (LIE) et l'a divisé en catégories de bas grade (LIEBG) et de haut grade (LIEHG). La LIEBG inclut les condylomes acuminés et les CIN 1, alors que la LIEHG inclut les CIN 2 et CIN 3, mettant l'accent sur la distinction entre CIN 1 et CIN 2 / CIN 3 est cruciale pour la prise en charge des patientes, parce que (1) le but du système Bethesda est de détecter les lésions CIN 2 ou plus graves, (2) le condylome et la CIN 1 régressent souvent ou persistent, et (3) la concordance inter-observateur est apparue optimale en faisant une démarcation entre CIN 1 et CIN 2. Au cours de la décennie suivante, la terminologie LIE est devenue acceptée pour le diagnostic histopathologique.

En 2012, les recommandations LAST« Lower Anogenital Squamous Terminology», fruit de la collaboration entre le collège américain des pathologistes et la société américaine de colposcopie et de pathologie cervicale ont recommandé la LIE comme terme histopathologique [68]. Conséquemment, la classification révisée de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (2014) a appuyé le consensus [69]. Le système à deux niveaux, c'est-à-dire la terminologie LIEBG / LIEHG, semble raisonnable car (1) la concordance inter-observateur auprès des pathologistes pour distinguer les CIN 2 et CIN 3 est assez-optimale [70, 71], et (2) les deux affections partagent l'aneuploïdie et des anomalies génétiques, avec un risque important de développer un carcinome invasif. En d'autres termes, la CIN 2 n'est pas simplement un intermédiaire biologique entre les CIN 1 et CIN 3; elle est plutôt étroitement liée à la CIN 3 ou au carcinome épidermoïde. Ainsi, un diagnostic de CIN 2 par biopsie n'exclut pas la coexistence de CIN 3 et, par conséquent, ne peut pas justifier une surveillance de la patiente.

En fait, les lignes directrices de la société américaine de colposcopie et de pathologie cervicale considèrent la CIN 2 comme un seuil pour le traitement ablatif chez les femmes présentant un diagnostic de LIEHG aux États-Unis, bien que les jeunes femmes et les femmes enceintes puissent être surveillées pour éviter le risque d'accouchement prématuré lié à la conisation. La surveillance active de la CIN 2 est considérée comme acceptable dans les contextes où l'accès aux gynécologues spécialisés en colposcopie et la prise en charge des patientes avec LIE est disponible. À cet égard, la distinction entre la CIN 2 et CIN 3 peut être cruciale et, par conséquent, la ligne directrice de LAST recommande d'utiliser les deux systèmes. Par exemple, la note de diagnostic peut être «LIEHG / CIN 2» [72]. Selon la classification de l'OMS (2014), la LIEBG est définie comme une manifestation clinique et morphologique d'une infection productive à HPV impliquant un épithélium malpighien, sans risque significatif de coexistence ou de développement du cancer. Il faut garder à l'esprit que même lorsque l'atypie cytologique est confinée au tiers inférieur de l'épithélium, la lésion est désignée LIEHG en cas d'atypie cytologique importante dépassant celle d'un condylome acuminé prototypique, mettant l'accent ainsi l'importance des aspects mitotiques anormaux, notamment les mitoses tripolaires ou tétra polaires [69]. Ce critère s'écarte des critères traditionnels du «tiers» et constitue un sous-ensemble de lésions intraépithéliales, qui avait été considéré comme CIN 1, peut maintenant être reclassé comme LIEHG. Le tableau n°3 présente un résumé de ces systèmes de classification.

Tableau 3 : Classification des cellules malpighiennes cervicales des précurseurs du carcinome

	Dysplasie légère	Dysplasie modérée	Dysplasie sévère	Carcinome in situ	Classification dysplasique du carcinome in situ
	CIN 1	CIN 2	CIN 3		Classification CIN
Condylome	CIN 1	CIN 2	CIN 3		Classification condylome - CIN
	CIN1	CIN 2	CIN 3		Classification OMS (1997)
	LIEBG (cytologie)	LIEHG (cytologie)			Système Bethesda (1988)
	LIEBG (histologie)	LIEHG (histologie)			Classification OMS 2014

CIN : Lésion intraépithélial cervical ; LIEBG : Lésion intraépithéliale de bas grade ; LIEHG : Lésion intraépithéliale de haut grade

3.3.2. Lésion intraépithéliale de bas grade :

Comme mentionné plus haut, la LIEBG est une infection productive à HPV, montrant des effets cytopathiques dus à la réplication de particules virales dans les noyaux de cellules superficielles [73]. Il s'agit principalement d'une lésion plate et est donc également appelé «condylome plat». La «dysplasie malpighienne légère», «CIN 1», «la koilocytose» et «l'atypie koilocytaire» sont des synonymes dans la classification de l'OMS (2014). Le risque de progression vers un carcinome invasif est faible et environ 60% des LIEBG régressent, 30% persistent et 10% progressent vers LIEHG en raison de la persistance de l'infection. Dans environ 80% des cas, l'ADN du HPV à haut risque, principalement les types 16 ou 18, est détecté.

Il existe certaines controverses et confusions concernant le terme LIEBG. Premièrement, le terme «condylome plan» est considéré comme un terme inapproprié, car il donne l'impression erronée qu'il s'agit d'une condition biologiquement similaire au condylome acuminé. Bien que les deux lésions fassent parties de la catégorie de LIEBG, le «condylome plan» est

principalement une lésion induite par un HPV oncogène, alors que le condylome acuminé est associé à un HPV à faible risque, en particulier les types 6 et 11, présentant un risque négligeable de développer un carcinome épidermoïde et est donc indépendamment inclus dans les lésions malpighiennes bénignes de la classification de l'OMS (2014). Par conséquent, il convient d'éviter l'utilisation du terme «condylome plan». Deuxièmement, la «koilocytose» ou «l'atypie koilocytaire» est une découverte microscopique plutôt qu'une entité pathologique qui représente la réplication virale et qui est également identifiée dans 50% des cas de LIEHG. Cela met en évidence le fait que ces termes ne sont pas strictement synonymes de LIEBG. Troisièmement, la classification de l'OMS (2014) décrit la CIN 1 et la LIEBG comme des synonymes [73], mais scientifiquement, cette vue est incorrecte car la LIEBG est par définition une infection, alors que schématiquement, la CIN 1 est une anomalie néoplasique. Actuellement, certains pathologistes peuvent penser que la CIN 1 et les infections à HPV doivent être distinguées l'une de l'autre à des fins de diagnostic, mais la ligne directrice de LAST et la classification de l'OMS (2014) n'appuient pas cette opinion, car (1) les distinctions basées sur la morphologie sont difficiles et non reproductibles, (2) des discriminants de biomarqueurs fiables sont absents et (3) les deux anomalies régressent habituellement, et le risque de progression est négligeable [72, 73]. Aux fins de prise en charge clinique, il est beaucoup plus important de distinguer la LIEBG de la LIEHG que de subdiviser la LIEBG. La LIEBG est généralement observée chez les femmes au début de la vingtaine et ne présente aucune manifestation clinique significative. Le diagnostic est établi par l'examen microscopique de pièces de biopsie prélevés après interprétation cytologique de LIEBG ou de cellules malpighiennes atypiques de signification non déterminée (ASC-US). En général, les femmes ayant un diagnostic de LIEBG sont surveillées, mais l'intervalle de surveillance peut être modifié par le génotypage du HPV, car le risque et

l'intervalle de progression sont influencés par les types de HPV. Au microscope, la LIEBG se caractérise par une koilocytose impliquant la partie superficielle de l'épithélium malpighien stratifié, qui se manifeste couramment par une hyperkératose ou une parakératose (Figures 25 et 26). On peut observer une kératinisation individuelle et un élargissement nucléaire, mais les aspects mitotiques sont rares et une mitose anormale est rare. La koilocytose doit être strictement définie comme étant des caractéristiques représentant des effets cytopathiques dus à la réplication virale dans le noyau des cellules épineuses, c'est-à-dire l'élargissement nucléaire, l'hétérogénéité de la taille et de la forme du noyau, l'irrégularité nucléaire (contour nucléaire «en grappe de raisin»), apparence nucléaire en verre dépoli ou nucléaire taché, et halos périnucléaires. Le halo est bien délimité et la périphérie du cytoplasme apparaît dense. La taille nucléaire peut être de 3 à 4 fois supérieure à celle des cellules voisines. De plus, la multi- ou bi-nucléation est fréquente, bien qu'une récente étude de reconstruction tridimensionnelle ait démontré qu'elle représente une hyperlobulation[74].

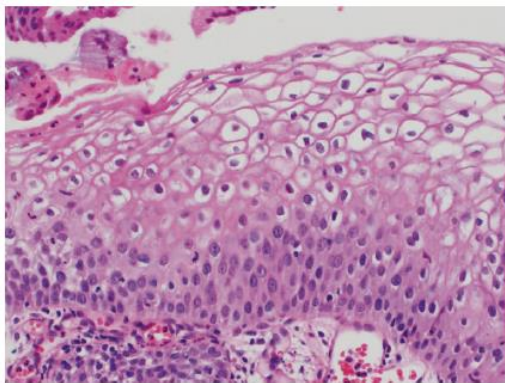


Figure 25 : LIEBG (CIN 1) montre une atypie cytologique minimale du côté basal et koilocytose du côté supérieur.

Figure tirée à partir des travaux de Mikami [75].

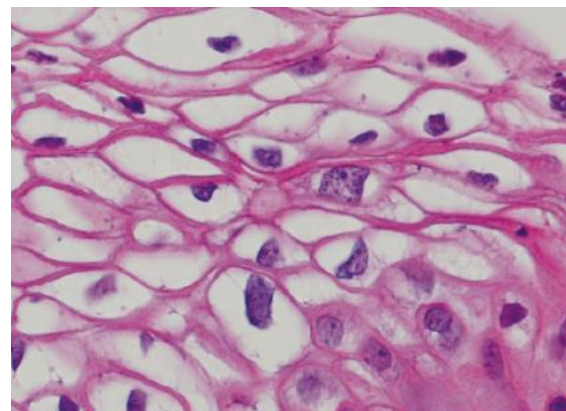


Figure 26 : LIEBG (CIN 1) avec koilocytose.

Elle est caractérisée par des irrégularités dans les formes et les tailles nucléaires, montrant un halo péri nucléaire avec un bord vif. Figure tirée à partir des travaux de Mikami [75].

Le diagnostic différentiel inclut une atypie malpighienne réactive et une LIEHG. L'ancien se distingue de la LIEBG par l'absence de koilocytose, mais il est souvent difficile à évaluer, car dans la phase d'involution de l'infection à HPV, les caractéristiques classiques de la koilocytose disparaissent de la surface de l'épithélium. Une pseudo-koilocytose ou une clarification cytoplasmique due à une accumulation de glycogène pourraient être une source de mauvaise interprétation. Comme expliqué ci-dessous, l'immunohistochimie du HPV ou l'hybridation in situ peut contribuer à l'établissement d'un diagnostic de LIEBG. La protéine p16INK4a en immunohistochimie peut contribuer dans certains cas positifs, mais dans la majorité des cas, sa valeur est limitée car seuls 30% des LIEBG sont positifs pour ce marqueur. La LIEHG se distingue de la LIEBG par des anomalies nucléaires significatives dépassant celles du condylome acuminé. L'hyperchromasie nucléaire, l'hétérogénéité de la taille et de la forme du noyau, et les noyaux superposés, ainsi que les mitoses anormales, y compris la mitose tripolaire, justifie un diagnostic de LIEHG, même lorsque ces caractéristiques sont limitées au tiers inférieur de l'épithélium (Figure 27). Un sous-ensemble mineur de LIEBG peut coexister avec LIEHG, et une telle condition peut représenter (1) LIEBG évoluant vers LIEHG ou (2) la collision de deux lésions provoquées par différents types de HPV est représentée par le concept de «un virus, une lésion» [76]. Par conséquent, les femmes ayant un diagnostic de LIEBG sont généralement surveillées.

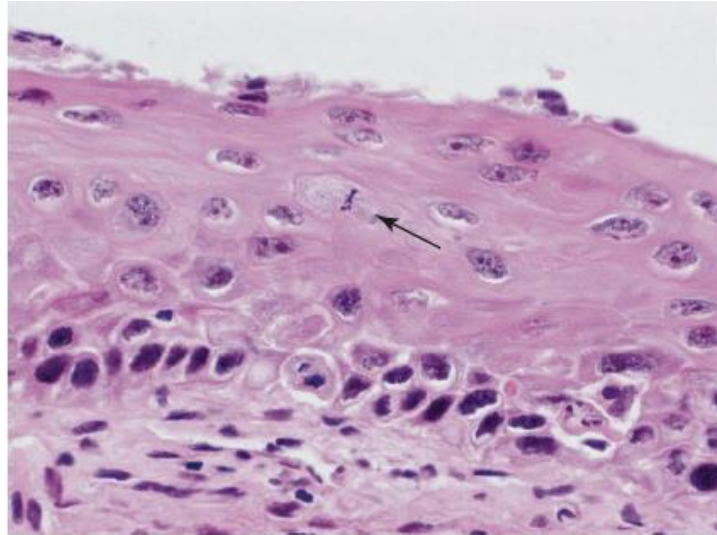


Figure 27 : LIEHG (CIN 2) mimant une LIEBG avec des anomalies nucléaires.

Même si confiné au tiers inférieur, montre une hyperchromasie nucléaire significative, tailles et formes nucléaires irrégulières et activité mitotique dans le tiers moyen (flèche), ce qui a justifié le diagnostic de LIEHG.

Figure tirée à partir des travaux de Yoshiki Mikami [75].

3.3.3. Lésion intraépithéliale de haut grade :

La LIEHG est une anomalie néoplasique résultant de l'intégration de l'ADN HPV oncogène, suivie de l'expression non contrôlée des protéines E6 et E7, qui inactive respectivement les protéines TP53 et pRB. Comme mentionné ci-dessus, son spectre morphologique comprend les CIN 2 et CIN 3, avec un risque important de coexistence ou de développement d'un carcinome invasif. L'incidence de la LIEHG augmente de manière significative vers la trentaine et, en général, il n'y a pas de manifestations cliniques. La LIEHG est le plus souvent détectée sur une biopsie réalisée chez des femmes qui ont été référées pour une colposcopie en raison de résultats positifs du frottis cervical. En cas de saignement génital ou de lésions colposcopiquement visibles, la coexistence d'un carcinome invasif doit être une préoccupation. Un autre scénario de routine est une association avec un adénocarcinome in situ ou un adénocarcinome invasif. Au microscope, la LIEHG se caractérise par une expansion de la population de cellules basales, qui présente un agrandissement et un chevauchement nucléaires, une irrégularité dans la taille du noyau et des aspects

mitotiques anormaux. Traditionnellement, la LIEHG est divisée en CIN 2 (Figure n°28) et CIN 3 (Figure n°29) selon que l'étendue des anomalies nucléaires se limite aux deux tiers inférieurs ou s'étend au tiers supérieur de l'épithélium. Une koilocytose peut être observée dans les cas de différenciation de surface et, occasionnellement, la LIEHG montre une maturation de surface significative avec hyperkératose et une couche granulaire (LIEHG kératinisée) (Figure n°30). Certaines LIEHG apparaissent homogènes et ressemblent beaucoup à une métaplasie malpighienne immature, tandis que d'autres peuvent être très pléomorphes. Un sous-ensemble de (LIEHG mince, mimant une atrophie (LIEHG mince) (Figure n°31).

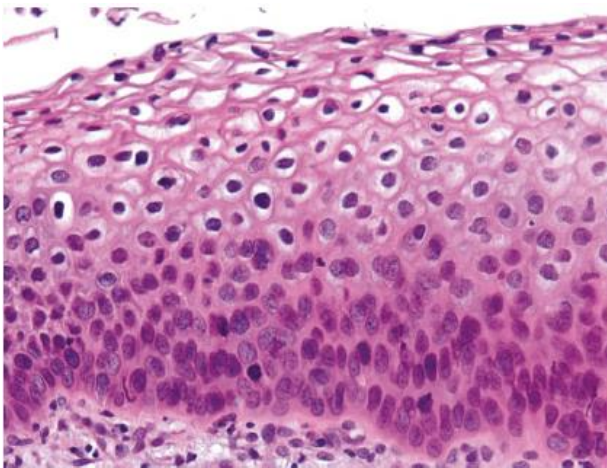


Figure 28 : Extension de LIEHG (CIN 2) dans le tiers moyen des couches présentant des aspects classiques et caractérisées par des tailles et des formes nucléaires hétérogènes.

Figure tirée à partir des travaux de Mikami [75].

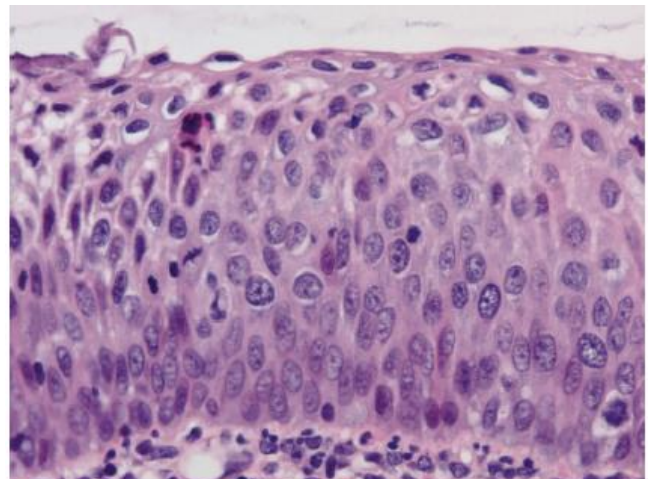


Figure 29: LIEHG (CIN 3), montrant des anomalies nucléaires avec une maturation superficielle minimale dans le tiers supérieur de l'épithélium.

Figure tirée à partir des travaux de Mikami[75].

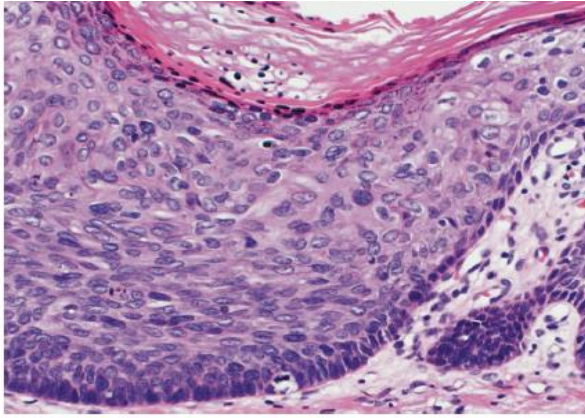


Figure 30 : LIEHG (CIN 3) kératinisé, caractérisée par une hyperkératose de surface et une para kératose

Figure tirée à partir des travaux Mikami [75].

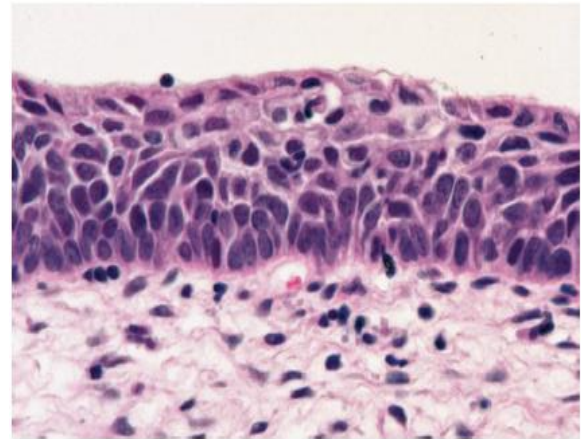


Figure 31 : LIEHG (atrophique), montrant moins de 10 cellules dans l'épaisseur.

Figure tirée à partir des travaux de Mikami [75].

La classification de l'OMS (2014) décrit le carcinome épidermoïde in situ papillaire comme une variante de LIEHG qui présente une croissance papillaire avec des noyaux fibrovasculaires fins du stroma [73]. De tels diagnostics doivent être faits avec une grande prudence et seulement après avoir exclu l'invasion du stroma sur des spécimens de conisation ou d'hystérectomie en raison de la coexistence fréquente de foyers envahissants [77]. Le diagnostic différentiel de LIEHG inclut une métaplasie malpighienne immature, une atrophie, une LIEBG et un carcinome épidermoïde avec une invasion expansive. Des anomalies nucléaires significatives suggèrent un diagnostic de LIEHG, tandis que la morphologie nucléaire fade confère une ressemblance proche d'une métaplasie immature. Ce problème peut être résolu par des tests ultérieurs. Sur le plan immunohistochimie, la LIEHG montre une coloration nucléaire forte et diffuse et («positif en bloc») et une coloration cytoplasmique pour la p16INK4a, tandis que les métaplasies malpighiennes immatures et l'atrophie sont négatives ou ne présentent qu'une coloration faible ou focale. Une métaplasie immature atypique, représentant la LIEBG ou un condylome immature, peut également être positive pour la p16INK4a et peut donc être problématique. Dans de telles situations, l'ajout de la protéine Ki-67 en immunohistochimie est recommandé,

alors que dans les cas de la LIEHG, l'indice d'étiquetage augmente jusqu'à 50%.

✚ **Condylome acuminé :**

Le condylome acuminé est une prolifération papillaire bénigne de l'épithélium malpighien, due à une infection à HPV à faible risque, telle que les types HPV 6 et 11. Comme mentionné précédemment, il est considéré comme une LIEBG, mais doit être distingué du LIEBG plan («condylome plan»), qui est principalement dû aux infections à HPV à haut risque. Au microscope, ces lésions sont composées d'un épithélium malpighien stratifié recouvrant le stroma fibrovasculaire, qui forme une prolifération papillaire en forme de jointure. L'épithélium peut être épaissi et présenter une koilocytose, mais ces caractéristiques prototypiques sont plutôt rares dans les cas de col utérin contrairement aux cas vulvaires. De plus, l'épithélium est généralement composé de cellules d'aspect immatures sans koilocytose prototypique et est désigné par une «métaplasie malpighienne papillaire immature», qu'il convient de distinguer de la LIEHG ou du carcinome épidermoïde papillaire.

✚ **Les bio marqueurs pour la LIE :**

Il existe une variété de bio marqueurs disponibles pour faciliter les interprétations histologiques et cytologiques. Ces méthodes auxiliaires incluent la protéine Ki-67, la protéine p16INK4a, le ProEX (kit de double coloration MCM2 / TOP2), la CINtec® PLUS (kit de double coloration 16INK4a / Ki-67), la protéine MN, la protéine L1, la protéine p63 / p73, la cycline, la télomérase, l'ARNm de c-myc, la protéine PIK3CA, l'ARNm du HPV E6 / E7, l'aneuploïdie et la méthylation de l'ADN. Parmi ces kits, les protéines Ki-67 et p16INK4a en immunohistochimie sont largement utilisés dans la pratique histopathologique de routine. La protéine Ki-67 est un antigène de prolifération exprimée au cours des phases G1, S et G2 / M du cycle cellulaire; elle reflète

donc la prolifération. Un épithélium malpighien stratifié normal possède une zone de prolifération dans la couche parabasale plutôt que dans la couche basale. À l'inverse, la néoplasie intraépithéliale montre une expansion de la couche basale composée de cellules positives pour la protéine Ki-67. Cependant, en cas d'atypie réactive ou d'infection transitoire par le HPV, les cellules basales peuvent être positives pour la protéine Ki-67, nécessitant une combinaison d'évaluation morphologique et un diagnostic de Ki-67 en immunohistochimie pour un diagnostic correct [78]. Un épithélium malpighien normal stratifié a un indice de marquage au Ki-67 inférieur à 10%, tandis qu'un indice supérieur à 20% ou 5%, respectivement, dans les couches basales et du tiers moyen, ou l'existence de cellules positives pour Ki-67 dans la partie supérieure de la troisième couche indique le diagnostic de CIN (Figure n°32 a, b) [78]. Une métaplasie malpighienne immature ne montre que de temps en temps des cellules positives pour Ki-67 (Figure n°32 c, d), mais il convient de garder à l'esprit qu'au cours de la phase de sécrétion, il existe une élévation transitoire de l'indice de marquage au Ki-67 [79].

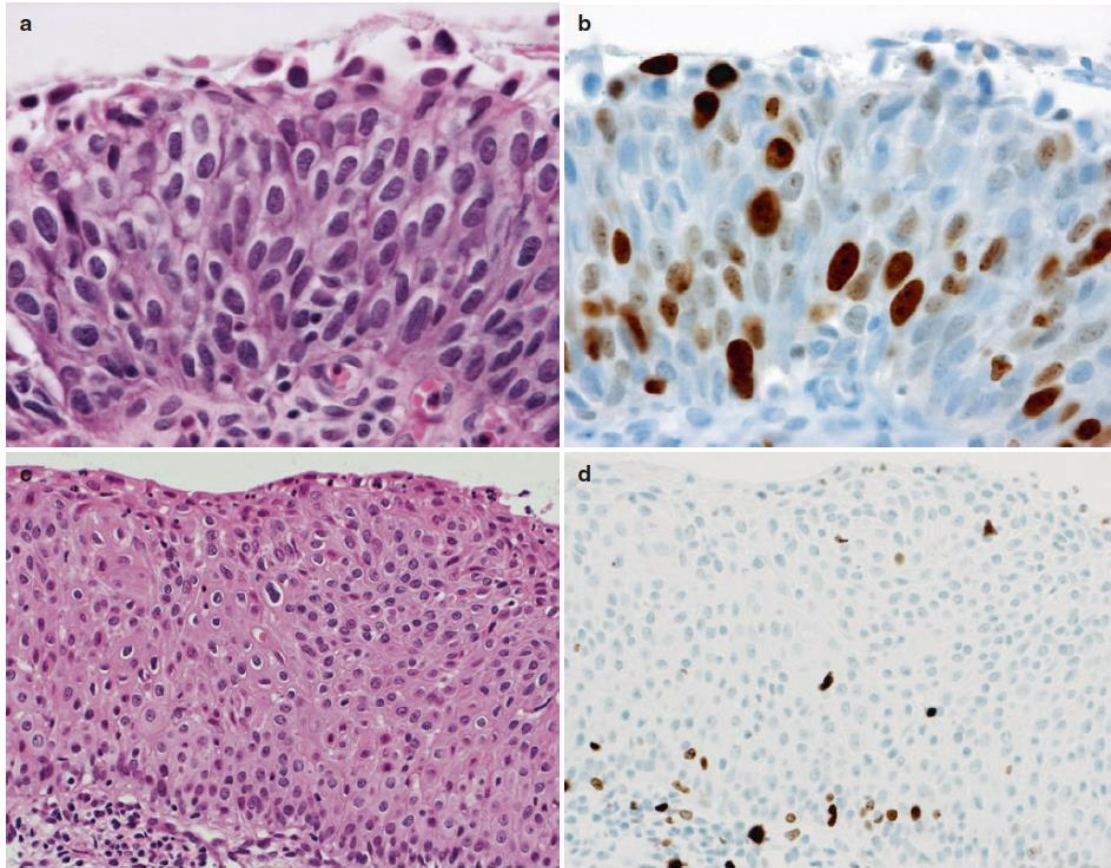


Figure 32 : Immunohistochimie de Ki-67.

(a) LIEHG (CIN 3) ; (b) montre les cellules positives pour Ki-67 dans l'épaisseur totale de l'épithélium, et (c) métaplasie immature ; (d) montre uniquement les cellules dispersées positives pour Ki-67. Figure tirée à partir des travaux de Yoshiki Mikami [75].

La protéine p16INK4a est un inhibiteur de la kinase cycline dépendante impliquée dans la régulation du cycle cellulaire qui est codée par le gène suppresseur de tumeur CDKN2A (P16INK4A). Suite à une infection à HPV, la p16INK4a est surexprimée en raison de la perte d'une boucle de rétroaction négative résultant de l'inactivation de la protéine pRB par l'oncoprotéine virale E7. Par conséquent, elle est considérée comme un bio marqueur de substitution qui indique une transformation néoplasique causée par l'intégration de l'ADN du HPV; la surexpression de p16INK4a suggère un diagnostic de LIEHG [80, 81]. La protéine p16INK4a en immunohistochimie ne doit être considérée comme positive qu'en cas de coloration diffuse et forte («positif en bloc»). En outre, la LIEHG peut montrer une gradation dans la partie supérieure de

l'épithélium en cas de maturation de surface (Figure n° 33 a, b). Lorsque la LIEHG pose un problème de diagnostic, la coloration négative de p16INK4a suggère des diagnostics alternatifs, notamment une métaplasie immature atypique ou une atrophie (Figure n° 33 c, d). Les résultats d'immunohistochimie de p16INK4a doivent également être combinés avec la morphologie, environ 30% des LIEBG étant également positives pour la p16INK4a.

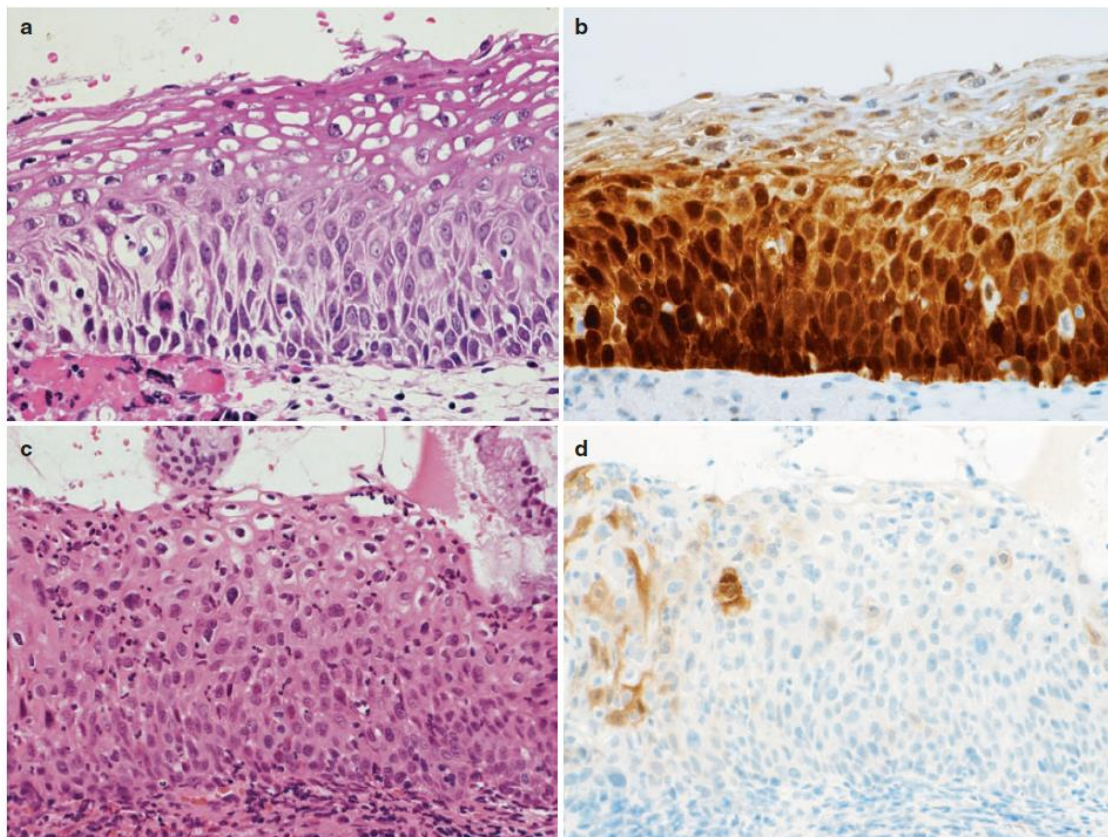


Figure 33 : Immunohistochimie de la p16INK4a

a) LIEHG (CIN 1); (b) montre une immunoréactivité de p16INK4a dans les deux tiers inférieurs, avec une gradation dans la partie supérieure. (c) LIEBG avec aspects métaplasiques (métaplasie immature atypique). (d) Épithélium métaplasique à noyaux légèrement élargis montrant une immunoréactivité focale et faible de p16INK4a. Figure tirée à partir des travaux de Mikami [75].

La ligne directrice de LAST recommande d'utiliser la p16INK4a en immunohistochimie dans les cas où : (1) une distinction difficile entre LIEHG / CIN 3 et une métaplasie ou une atrophie immature est difficile, (2) il y a un soupçon de LIEHG/ CIN 2, (3) les pathologistes ont des opinions divergentes

sur le diagnostic, et (4) il existe un cas négatif ou apparent de LIEBG avec une interprétation cytologique de ASC-H ou LIEHG [68]. Le 4^{ème} est considéré être une indication d'assurance qualité. La combinaison de Ki-67 et de p16INK4a en immunohistochimie peut augmenter la sensibilité et la spécificité des diagnostics de LIE (Figure n°34 a – c)

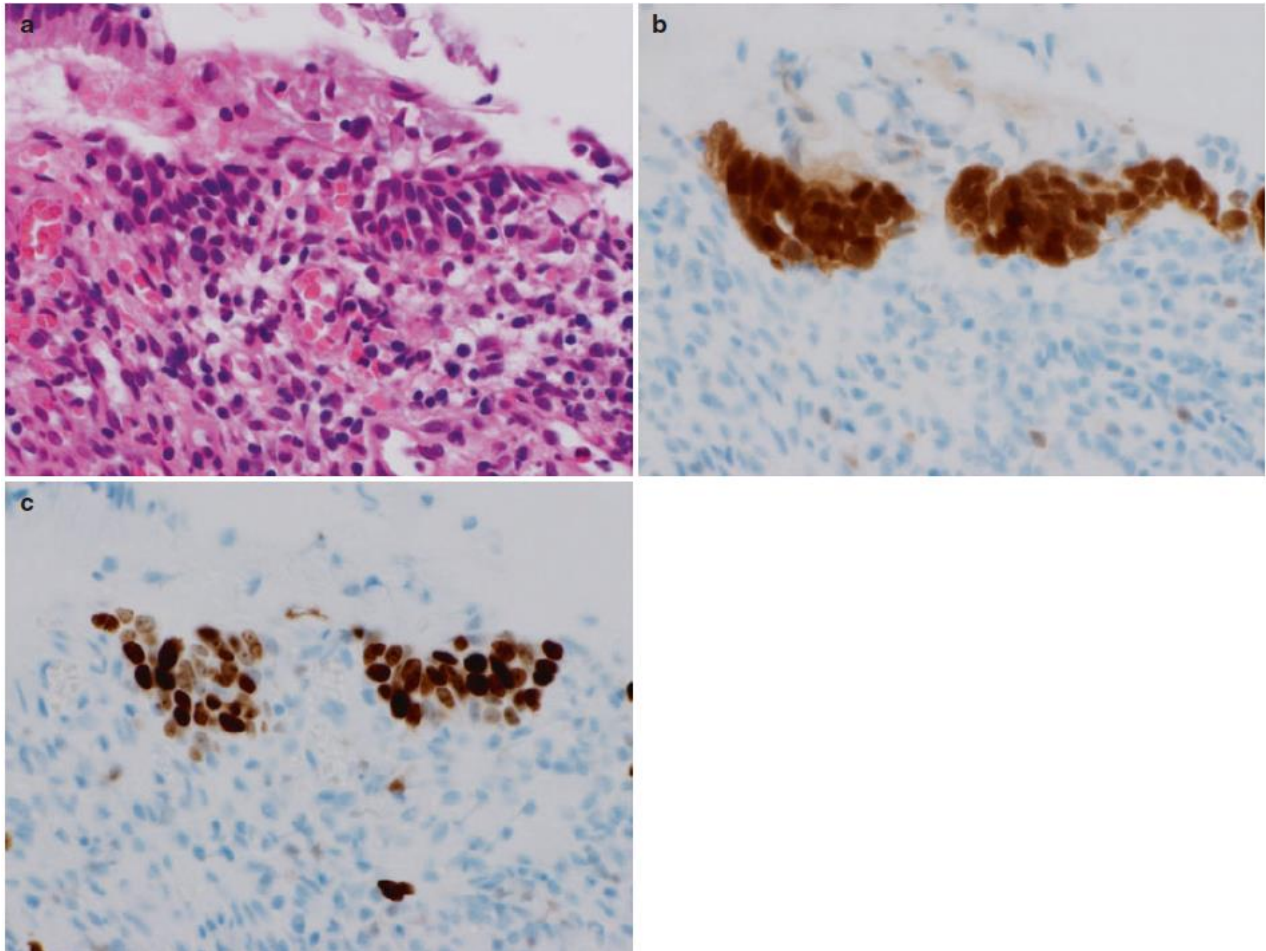


Figure 34 : Immunohistochimie de p16INK4a et Ki-67.

(a) un foyer mince et minuscule de cellules atypiques, (b) montre une immunoréactivité diffuse et forte («positif en bloc»), (c) et une augmentation significative du nombre de cellules Ki-67 positives confirmant le diagnostic de LIEHG (CIN 3). Figure tirée à partir des travaux de Yoshiki Mikami [75].

La signification de l'expression de p16INK4a dans les cas de LIEBG est une question intrigante, car il a été suggéré que LIEBG positive pour p16INK4a pourrait évoluer vers LIEHG plus fréquemment que ce qui avait été précédemment apprécié [82, 83]. Des anticorps dirigés contre la protéine de

capside L1 de HPV pour l'immunohistochimie et des cocktails de sondes reconnaissant HPV par l'hybridation in situ sont disponibles dans le commerce, et peuvent être utilisés pour marquer les noyaux anormaux ne correspondant pas à la koilocytose typique dans les cas douteux (Figure n°35 a, b). En plus de déterminer la présence ou l'absence du HPV, l'hybridation in situ peut faire la distinction entre les infections productives et transformantes. Le premier est suggéré par un motif de signal diffus, et le second par un motif en forme de point qui indique l'intégration de l'ADN du HPV dans le génome de l'hôte (Figure n°36 a, b).

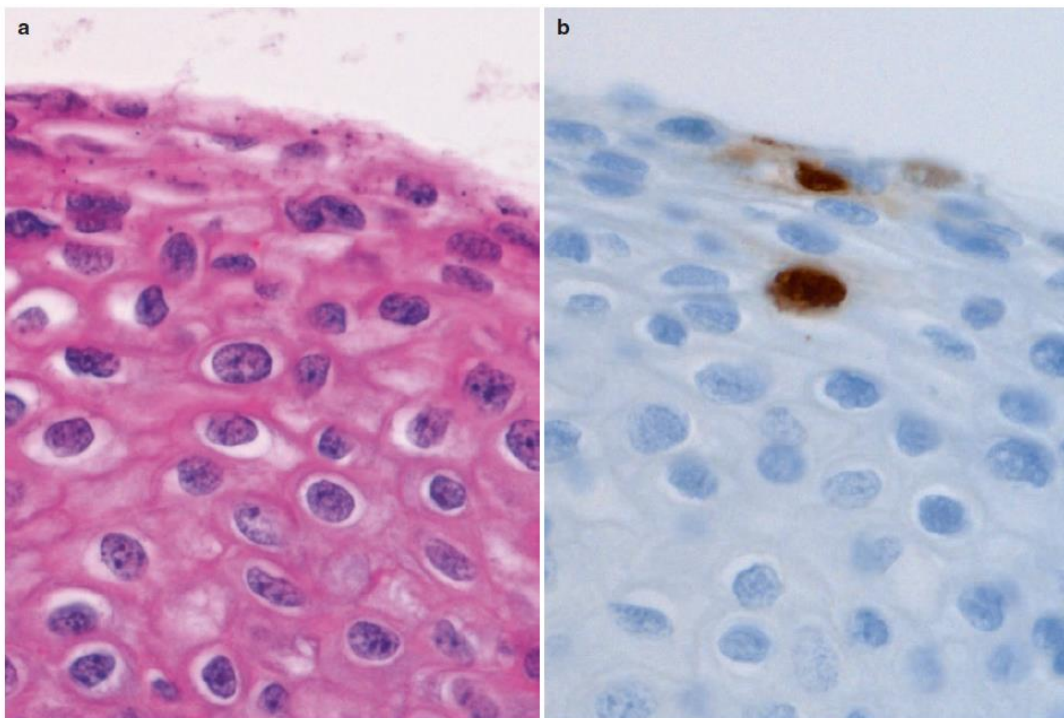


Figure 35 : Immunohistochimie de la capsid L1 du HPV.

Employant un anticorps monoclonal contre la capsid L1, qui reconnaît les types de HPV 6, 11, 14, 18, 31, 42, 51, 52, 56 et 58 (clone K1H8; DAKO, Glostrup, Danemark). (a) Un sous-ensemble de cellules superficielles présentant un léger agrandissement nucléaire et une pâleur périnucléaire non compatible la koilocytose prototypique, (b) montrant une coloration nucléaire positive de L1. Au microscope, il était difficile de diagnostiquer la lésion comme une infection à HPV. Figure tirée à partir des travaux de Yoshiki Mikami [75].

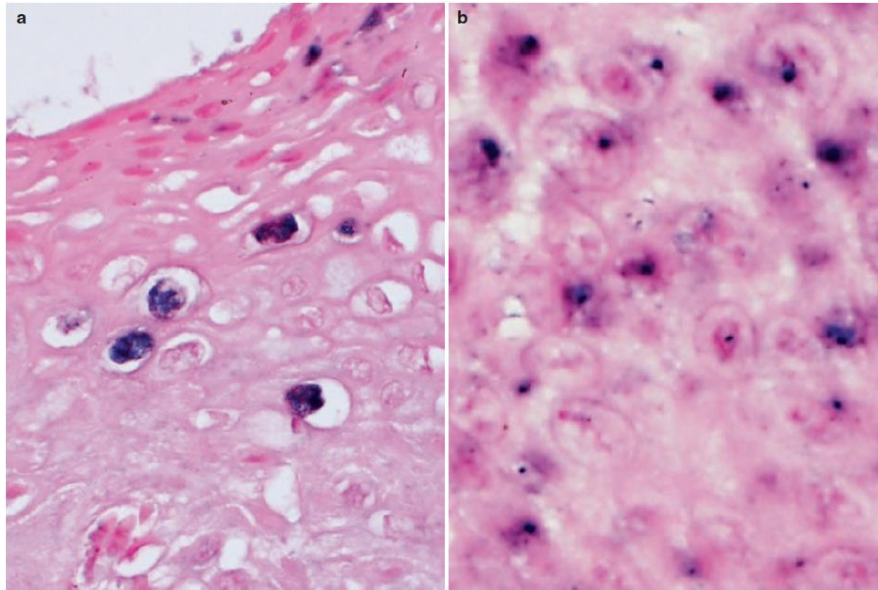


Figure 36 : Hybridation in situ du HPV.

Utilisant un cocktail de sondes génomiques du HPV marquées, c'est-à-dire la sonde INFORM® HPV III de la famille 16 (b), qui reconnaît les types de HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 66. Les cellules superficielles et intermédiaires dans un cas LIEBG avec des noyaux présentant un motif de marquage diffus, ce qui indique une infection productive (a), tandis que la LIEHG montre des cellules atypiques avec un motif de points résultant de l'intégration de l'ADN du HPV dans le génome de l'hôte infection (b). Figure tirée à partir des travaux de Yoshiki Mikami [75].

3.3.4. Carcinome épidermoïde :

Les carcinomes épidermoïdes constituent la grande majorité de tous les cancers du col utérin. Contrairement aux carcinomes épidermoïdes vulvaires, ils sont presque toujours dus à l'HPV et leur incidence dans le monde varie considérablement, largement dépendant de la présence d'un programme de dépistage universel permettant de détecter les modifications précancéreuses et / ou HPV à haut risque transmis par voie génitale. Bien qu'un ensemble de «sous-types» morphologiquement définis soit répertorié dans la classification de l'OMS, cela n'a généralement aucune incidence sur la prise en charge ou le comportement; de même, il n'existe pas de système de notation universellement accepté ayant une pertinence pronostique directe. Il est bien plus important de diagnostiquer ces tumeurs avec précision, car plusieurs imitateurs ont des implications cliniques. Le plus important est d'attribuer le bon stade clinico-pathologique, un exercice directement dépendant de l'évaluation pathologique.

Aux stades précoces, généralement dans les lésions détectées au dépistage, le défi consiste à mesurer les lésions de manière précise et reproductible afin que la patiente soit traitée de manière appropriée et qu'elle ne soit ni sur-traitée ni sous-traitée. À cet égard, il est important de définir clairement les cas de cancer invasif pouvant être prise en charge de manière conservatrice en fonction des preuves actuelles. Aux stades avancés, le pathologiste doit déterminer s'il existe une atteinte microscopique paramétrale ou vaginale non détectée à l'examen clinique, en plus de la présence et de l'ampleur de l'atteinte ganglionnaire et de l'évaluation minutieuse des pièces de chirurgie radicale, y compris les exentérations pour le statut des berges (existence de tumeur ou pas).

✚ **Étiologie :**

La grande majorité des carcinomes épidermoïdes sont liées au HPV. Cependant, un carcinome épidermoïde non lié au HPV a été rapporté [84]. Bien que les adénocarcinomes cervicaux soient deux fois plus susceptibles d'être négatifs au HPV, de 2,9 à 13% des carcinomes épidermoïdes sont rapportés négatifs au HPV [85, 86]. Ceci est important comme fréquemment observé dans d'autres localisations de la maladie comme la tête, le cou et la vulve, les carcinomes cervicaux non associés à l'HPV présentent une survie spécifique réduite de la maladie [86].

✚ **Caractéristique clinique :**

Il n'y a pas de différence de présentation entre les différents types histologiques. Plus de 60% des patientes présentent des carcinomes confinés au col utérin (stade IB de la FIGO) ou une maladie localement avancée avec atteinte vaginale (FIGO IIA) ou paramétrique / mésométriale (FIGO IIB; [87, 88]). Chez ces patientes, le saignement vaginal est le symptôme le plus fréquent. Il s'agit de saignements inter-menstruels ou post-coïtaux. Les tumeurs visibles à l'examen gynécologique se présentent sous forme de lésions exophytiques,

endophytiques ou polypoides. Les tumeurs exophytiques avec ou sans ulcération sont plus fréquentes que les tumeurs endophytiques en forme de barillet.

Quelles que soient les stratégies de dépistage, environ un quart des patientes présentent un stade avancé de la maladie (FIGO \geq IIIA; [87, 88]). Dans cette cohorte, les troubles hémorragiques peuvent devenir plus continus et s'accompagner d'un écoulement malodorant. En raison de son développement embryonnaire, le cancer du col utérin se développe préférentiellement dans les paramètres / mésomères[89], qui provoque une obstruction de l'uretère par rétrécissement de la lumière ou une infiltration directe entraînant une douleur au flanc ou même une insuffisance rénale. L'infiltration des tissus pelviens peut provoquer des douleurs, souvent au niveau du bassin ou de la jambe, causées par une obstruction des organes, une réponse inflammatoire locale et une infiltration du ganglion nerveux périméat ou lombo-sacré. En outre, l'œdème des membres inférieurs peut survenir en raison d'une obstruction lymphatique et veineuse et peut indiquer une atteinte des ganglions lymphatiques pelviens.

✚ **Types histopathologiques des tumeurs :**

Il existe plusieurs variantes du carcinome épidermoïde du col utérin [90, 91], dont certaines posent des problèmes de diagnostic ou présentent une importance pronostique comme indiqué dans les sous-positions individuelles ci-dessous. La classification de l'OMS définit les sous-types suivants [73]:

- Carcinome épidermoïde kératinisé
- Carcinome épidermoïde non kératinisé
- Carcinome épidermoïde papillaire
- Carcinome épidermoïde basaloïde
- Carcinome épidermoïde de type verruqueux
- Carcinome épidermoïde verruqueux

- Carcinome épidermoïde squamo-transitionnel
- Carcinome épidermoïde de type lymphoépithélial

✚ **Diagnostic différentiel des carcinomes épidermoïdes :**

Certaines des lésions pouvant causer des problèmes de diagnostic dans les biopsies guidées par colposcopie sont énumérées ci-dessous. Les marqueurs immunohistochimiques utiles dans ce cadre sont résumés dans le tableau n°2.

Tableau 1 : Colorants immunohistochimiques pour les principaux diagnostics différentiels du carcinome épidermoïde du col utérin [92-101].

Cytokératines		PAX - 8	P16	GATA-3	P63	LCA	Desmin	Myogénine	HMB-45, melan-A
Tumeurs avec “apparence malpighienne”									
SCC non kératinisé	+ve pour CK 7, CK 5/6, CK 17, pan-CK	+	+ ^a	-/+ ^d	+	-	-	-	-
TCC (vessie)	+ve pour: pan-CKs CK 7, CK 20, CK 5/6	+	+/-	+	+	-	-	-	-
AC et ASQ G3	+ve	+	+	-	-	-	-	-	-
Cellules vitreuses CX	+ve	+	+	-	-	-	-	-	-
Cellules larges NEC ^b	+/-	??	+	-	-/+	-	-	-	-
Mélanome maligne ^c	+/- (CK 7 - ve)	-	+/-	-	-	-	-	-	-
ETT	+ (esp. CK 18)	??	-	+	+	-	-	-	-
Cancer du sein distal ^d	+ve (CK 18)		-/+	+/-	-/+	-	-	-	-
Tumeurs avec une petite apparence de cellules bleues rondes									
Lymphome	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SCC non kératinisé ^e	+ve, voir ci-dessus	+	+	-/+ ^d	+	-	-	-	-
Petites cellules NEC ^b	-/+	-/+	+	-	-	-	-	-	-
RMS embryonnaire	-	??	-	-	-	-	+	+	-
							(cytoplasmique)	(nucléaire)	

Cytokératines		PAX - 8	P16	GATA-3	P63	LCA	Desmin	Myogénine	HMB-45, melan-A
Cancer du sein lobulaire ^d	+	–	–/+	+/-	–	–	–	–	–

SCC = Carcinome épidermoïde; TCC = carcinome à cellules transitionnelles, CX = carcinome cervical, NEC = carcinome neuroendocrine,; RMS = rhabdomyosarcome, AC = adénocarcinome; ASQ = carcinome adénoquameux; ETT = tumeur trophoblastique épithélioïde.

^aCas rare de SCC à HPV négatif.

^bNEC peut être positif pour une variété de cytokératines et une certaine coloration NEC à grandes cellules pour p63. Les meilleurs marqueurs de la différenciation neuroendocrine sont CD56 et la synaptophysine. NEC primaire et secondaire peut être positifs pour TTF-1. Les NEC à petites cellules primaires du col utérin sont associées à une infection à HPV à haut risque et à des colorations diffuses et fortement positives pour p16.

^cLes mélanomes primaires ou secondaires sont positifs pour S-100, HMB-45, MART-1 (mélan-A) et MiTF).

^dL'expression de GATA-3 montre une forte corrélation avec la positivité des récepteurs des œstrogènes. La majorité des cancers du sein triples négatifs et les cancers du sein présentant des caractéristiques des cellules basales sont négatives. Certains cancers du sein sont positifs pour p63. Le cancer lobulaire invasif est presque toujours négatif pour l'E-cadhérine. La connaissance de GATA-3 dans SCC est limitée, mais environ 33% des cas sont positifs. Un sous-groupe de cancers du sein présentant un phénotype de type basal est positif pour p63, la vimentine et CK 5/6.

^eCertains SCC non kératinisés peuvent être constitués de petites cellules mimant le NEC à petites cellules, ce qui pose un problème de diagnostic différentiel.

3.3.5. Adénocarcinome endocervical :

Les carcinomes glandulaires du col utérin et leurs lésions précurseurs constituent une minorité de tous les cancers du col utérin. Cependant, leur prévalence relative et absolue est en augmentation. De meilleures méthodes de prélèvement et de reconnaissance des caractéristiques cytologiques de la néoplasie précoce permettent un dépistage précoce. Parmi toutes les variantes de néoplasie glandulaire cervicale, le type habituel d'adénocarcinome et son précurseur in situ constitue la grande majorité des cas.

La lésion néoplasique glandulaire cervicale prototypique est un adénocarcinome in situ (AIS) du type habituel. Dans la littérature britannique, l'AIS a également été nommé «néoplasie intraépithéliale glandulaire cervicale de haut grade» (NIGC-HG). Ces termes sont maintenant considérés comme des synonymes dans le nouveau système de classification de l'OMS, qui inclut également la lésion intraépithéliale stratifiée produisant de la mucine (SMILE : stratified mucin-producing intraepithelial lesion) en tant que variante de l'AIS / NIGC-HG [69]. L'AIS a été décrite pour la première fois en 1953 par Friedell et McKay et ses caractéristiques histologiques ont été reconnues à cette époque [102]. La morphologie cytologique a été décrite beaucoup plus tard dans les années 1970 et 1980 [103-105]. Il existe des preuves significatives que l'AIS est une véritable lésion précurseur du carcinome invasif. L'AIS a un âge moyen qui serait de 12 à 18 ans plus précoce que celui de l'adénocarcinome endocervical invasif [104, 106-108]. L'AIS est également plus fréquent que les carcinomes invasifs, ce qui indique un plus grand groupe d'AIS dont seulement une partie développerait une maladie invasive. L'AIS présente un immunomarquage diffus au p16 complètement analogue à un carcinome invasif, révélateur d'une transformation néoplasique de l'épithélium et positif pour le HPV oncogène de types similaires à ceux observés dans les cancers endocervicaux invasifs [109,

110]. En outre, les zones d'AIS sont très souvent adjacentes aux adénocarcinomes endocervicaux invasifs. Le type habituel d'AIS, parallèlement à son homologue invasif, est de loin l'adénocarcinome in situ le plus fréquent de l'endocol. Par rapport aux autres variantes d'adénocarcinome in situ reconnues, à savoir l'endométriïde et le mucineux, le type habituel constitue plus de 90% des cas. L'AIS n'est généralement pas visible à l'examen colposcopique et peut ne pas être associé à des symptômes ou ne présenter que des symptômes mineurs tels que des pertes vaginales anormales [111, 112]. Il est donc le plus souvent identifié par le frottis ou le test HPV oncogène [113-115]. Le test de Papanicolaou (décrit ci-dessous) peut révéler des caractéristiques diagnostiques de l'AIS, mais tout aussi souvent que des cellules glandulaires atypiques, ce qui peut être insuffisant pour une interprétation définitive de l'AIS. Ce constat équivoqué est reconnu comme étant très important pour la prise en charge des patientes et a été bien incorporé dans les lignes directrices de prise en charge actuelle [116]. Tous les cas de cellules glandulaires atypiques lors d'un frottis doivent donner lieu à un examen colposcopique et à un prélèvement histologique du canal endocervical. Les récentes améliorations apportées à la technologie des dispositifs prélèvement du frottis, qui ont permis un plus grand de prélèvement du canal endocervical et une meilleure reconnaissance des caractéristiques cytologiques du diagnostic, sont peut-être la raison de l'augmentation de la prévalence d'AIS découverte aujourd'hui dans les programmes de dépistage. Le test d'HPV oncogène est également sensible pour l'AIS. Cependant, la spécificité est moindre qu'avec le frottis en raison de la prévalence élevée d'infections bénignes à HPV oncogène dans la population. L'AIS se développe le plus souvent de manière contiguë et, par conséquent, lors des procédures excisionnelles, des marges dégagées indiquent généralement une suppression complète [117]. Cependant, de rares exemples d'AIS discontinus ont été rapportés et un suivi clinique après l'excision est nécessaire. Étant donné

que virtuellement tous les AIS du type habituel sont associés à des types HPV oncogènes, le test d'HPV oncogène peut être utile pour évaluer la maladie résiduelle après l'excision. Heureusement, l'excision complète de l'AIS est curative.

3.4. La prévention du cancer du col de l'utérus :

3.4.1.1. Programme de dépistage:

Les critères d'évaluation de la validité d'un programme de dépistage ont été décrits pour la première fois par Wilson et Jungner pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1968 et se rapporte à la maladie en question, au test appliqué, au traitement disponible et au coût de l'intervention, comme indiqué ci-dessous [118]:

1. La condition examinée devrait constituer un problème de santé important.
2. L'histoire naturelle de la maladie doit être bien comprise.
3. Il devrait y avoir un stade précoce détectable.
4. Le traitement à un stade précoce devrait être plus bénéfique qu'à un stade tardif.
5. Un test approprié devrait être conçu pour le stade précoce.
6. Le test devrait être acceptable.
7. L'intervalle entre les tests doit être déterminé.
8. Des services de santé adéquats doivent être prévus pour la charge clinique supplémentaire résultant du dépistage.
9. Les risques, tant physiques que psychologiques, devraient être moins aux avantages.
10. Les coûts doivent être mis en balance avec les avantages.

✚ La maladie :

1. La maladie devrait être un problème de santé important.

2. L'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie, y compris le passage d'une maladie latente à une maladie déclarée, doivent être bien comprises et il doit exister un facteur de risque, un marqueur de maladie, une période de latence ou un stade symptomatique précoce détectables.
3. Toutes les interventions de prévention primaire rentables devraient être mises en œuvre dans la mesure du possible.
4. Si les porteurs d'une mutation sont identifiés à la suite d'un dépistage, il convient de comprendre l'histoire naturelle des personnes présentant ce statut, y compris les implications psychologiques.

✚ **Le test :**

1. Il devrait exister un test de dépistage simple, sûr, précis et validé.
2. La distribution des valeurs de test dans la population cible doit être connue et un seuil approprié défini et accepté.
3. Le test devrait être acceptable pour la population.
4. Il devrait y avoir une politique convenue sur le diagnostic approfondi des personnes ayant un résultat de test positif et sur les choix qui s'offrent à elles.
5. Si le test concerne les mutations, les critères utilisés pour sélectionner le sous-ensemble de mutations à couvrir par le dépistage, si toutes les mutations possibles ne sont pas testées, doivent être clairement définis.

✚ **Le traitement:**

1. Un traitement ou une intervention efficace doit être mis en place pour les patients identifiés par une détection précoce, avec des preuves de traitement précoce conduisant à de meilleurs résultats qu'un traitement tardif.
2. Il devrait exister des politiques convenues reposant sur des données factuelles concernant les individus auxquels un traitement devrait être proposé et le traitement approprié à offrir.

3. La prise en charge clinique de la maladie et le devenir des patientes devraient être optimisés chez tous les prestataires de service de santé avant la participation à un programme de dépistage.

✚ Le programme de dépistage:

1. Des essais randomisés contrôlés de haute qualité devraient prouver que le programme de dépistage permet de réduire efficacement la mortalité ou la morbidité. Lorsque le dépistage vise uniquement à fournir des informations permettant à la personne dépistée de faire un «choix éclairé» (exemple, dépistage du syndrome de Down et des porteurs de la fibrose kystique), des essais de haute qualité doivent prouver que le test mesure avec précision les risques. Les informations fournies sur le test et son résultat doivent être utiles et facilement compréhensibles par la personne dépistée.
2. Il devrait exister des preuves que le programme complet de dépistage (test, procédures de diagnostic, traitement / intervention) est acceptable sur le plan clinique, social et éthique pour les professionnels de la santé et le public.
3. Les avantages du programme de dépistage devraient l'emporter sur les dommages physiques et psychologiques (causés par le test, les procédures de diagnostic et le traitement).
4. Le coût d'opportunité du programme de dépistage (y compris les tests, le diagnostic et le traitement, l'administration, la formation et l'assurance qualité) doit être en équilibre économique par rapport aux dépenses pour les soins médicaux dans son ensemble (c'est-à-dire le rapport qualité-prix).
5. Il devrait y avoir un plan de prise en charge et de surveillance du programme de dépistage et un ensemble convenu de normes d'assurance qualité.
6. Une dotation en personnel de soins et des structures adéquates pour les tests, le diagnostic, le traitement et la prise en charge du programme devraient être disponibles avant le début du programme de dépistage.

7. Toutes les autres options de prise en charge de la maladie devraient être envisagées (par exemple, améliorer le traitement et fournir d'autres services), afin de garantir qu'aucune intervention plus rentable ne puisse être introduite ou que les interventions actuelles ne soient augmentées dans les limites des ressources disponibles.
8. Des informations basées sur des preuves, expliquant les conséquences des tests, des investigations et des traitements, devraient être mises à la disposition des participants potentiels pour les aider à faire un choix éclairé.
9. Il faut anticiper une pression de l'opinion publique pour élargir les critères d'éligibilité afin de réduire l'intervalle de dépistage et d'accroître la sensibilité du processus de test. Les décisions concernant ces paramètres doivent être scientifiquement justifiables pour le public.
10. Si le dépistage concerne une mutation, le programme devrait être accepté par les personnes identifiées comme porteuses et par les autres membres de la famille.
11. L'étiologie et la pathogenèse de la néoplasie cervicale sont bien établies et l'histoire naturelle comprise. Bien que le dépistage basé sur la cytologie des lésions précancéreuses réponde à de nombreux critères de Wilson et Jungner, les critiques sont qu'il n'a jamais été soumis à des essais cliniques randomisés de grande qualité, contrairement au dépistage du cancer du sein, par exemple [119, 120].

3.4.2. La prévention primaire :

La prévention primaire du cancer du col utérin consiste à éviter l'infection à HPV. L'abstinence de toute relation sexuelle, de la monogamie mutuelle des personnes vierges ou de l'utilisation de préservatifs, qui n'offrent pas une protection à 100%, peut également prévenir l'infection à HPV. Cependant, la prévention primaire efficace du cancer du col utérin repose essentiellement sur

la vaccination contre l'HPV. Les premiers vaccins bivalents et quadrivalents contre l'HPV sont disponibles depuis 2006 et chacun a montré une efficacité supérieure à 90% dans la prévention des infections pour les types 16 et 18, qui sont associés à une dysplasie cervicale de haut grade [54]. En 2018, le vaccin nonavalent a montré son efficacité à 6 ans chez des jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans [121].

Dans les pays où des programmes de vaccination contre l'HPV ont été mis en place, une diminution importante de l'incidence du cancer du col utérin est attendue, mais ne sera pas apparente avant plusieurs années en raison de la période de latence entre l'infection chronique à HPV et l'apparition d'une tumeur maligne [122]. En Australie, premier pays à avoir mis en place un programme de vaccination contre l'HPV (en 2007) utilisant le vaccin quadrivalent Gardasil avec une couverture vaccinale supérieure à 70% chez les filles et les garçons âgés de 12 et 13 ans ; une réduction de 38% de la dysplasie cervicale de haut grade a été observée dans les 3 ans suivant la mise en œuvre du programme chez les femmes de moins de 18 ans [123]. Dans les pays où au moins 50% des femmes éligibles ont été vaccinées, les infections par les HPV 16 et 18 ont diminué de près de 70% [124]. Cependant, dans une étude portant sur plus de 900 000 femmes aux États-Unis, la couverture vaccinale cumulative contre l'HPV des femmes éligibles en 2014 était inférieure à 50% chez les filles de moins de 17 ans [125]. Ainsi, des efforts visant à améliorer le respect des calendriers recommandés de vaccination contre l'HPV sont essentiels pour obtenir une couverture suffisante pour assurer l'immunité du groupe « herdimmunity ». L'introduction de programmes de vaccination dans les pays à revenu faible ou intermédiaire a été limitée en raison du coût, du manque de plateformes de santé pour les adolescents, des défis culturels et des difficultés à atteindre la population cible [126].

3.4.3. La prévention secondaire :

3.4.3.1. Dépistage du cancer de col utérin

La prévention secondaire implique la détection et le traitement précoces des stades pré-invasifs de la maladie ou l'identification des femmes à haut risque de la maladie en vue de tests supplémentaires et d'un traitement, si nécessaire. Le traitement des lésions précancéreuses cervicales prévient jusqu'à 80% des cancers du col utérin dans les pays où le dépistage est systématique [127]. Les méthodes établies de dépistage comprennent la cytologie cervicale, l'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA) ou à l'iode de Lugol (IVL) et le test HPV.

3.4.3.2. Les méthodes de dépistage du cancer du col utérin

✚ La cytologie cervicale :

La cytologie, également appelée frottis de Papanicolaou, est la procédure de dépistage la plus fréquemment utilisée dans les pays développés. Elle consiste à collecter des cellules exfoliées du col utérin et à les analyser au microscope afin de détecter les modifications éventuelles associées à des lésions précancéreuses ou cancéreuses. Le nombre de modification détermine le degré d'anomalies des cellules malpighiennes, les lésions intraépithéliales de bas grade (LIEBG) ou lésions intraépithéliales de haut grade (LIEHG). La réduction de l'incidence du cancer du col utérin dans les pays utilisant les dépistages cytologiques n'est pas attribuée à la méthode de dépistage mais à la couverture d'une grande partie de la population [128, 129]. Récemment, l'utilisation de la cytologie comme moyen de dépistage primaire a été remise en question dans les pays développés. Certains auteurs suggèrent que la cytologie pourrait être mieux utilisée pour trier les patientes ayant un test HPV positif, un test plus sensible pour la détection des lésions cervicales [130]. Certains experts ont suggéré de remplacer la cytologie par le test HPV uniquement [128]. Compte tenu de cette philosophie en évolution, les programmes de dépistage récemment développés ne choisissent

peut-être pas la cytologie comme moyen de dépistage primaire. La sensibilité et la spécificité de la cytologie conventionnelle pour détecter une CIN2 ou pire (CIN2 +), avec un seuil de positivité de LIEBG, sont de 47% à 62% et de 60% à 95% dans les pays développés; et de 44% à 78% et de 91% à 96% dans les pays en développement respectivement [129, 131]. Une étude réalisée au Chili a révélé que la sensibilité de la cytologie était de 22,1% pour la détection d'une CIN2 +, après correction du biais de vérification [132]. La sensibilité de cytologie pourrait être augmentée en combinaison avec un deuxième test de dépistage, tel que le test HPV, mais cela augmente également le coût et le temps requis pour le dépistage [129, 131]. La grande spécificité de la cytologie, comparée à d'autres tests de dépistage, est certainement un de ces aspects précieux [133]. Les faiblesses de la cytologie ne sont amplifiées que dans les pays en développement. Sa sensibilité est systématiquement inférieure à celle de l'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA) ou au test HPV, même en cas de détection positive de cellules malpighiennes atypiques de signification non déterminée (ASC-US) [131, 133, 134]. La cytologie nécessite une infrastructure de laboratoire avec contrôle qualité, une formation approfondie pour le prélèvement des échantillons, un traitement et une analyse des échantillons, ainsi qu'une capacité de contacter les patientes ayant des résultats anormaux pour le suivi et la prise en charge [129, 135, 136]. Ce dernier point est souvent le plus délicat; par exemple, au Pérou, seulement 23% des femmes dont le test de cytologie était positif ont eu un suivi [129]. Alors que le dépistage basé sur la cytologie s'est montré efficace dans les pays développés, il s'agit de la méthode la moins efficace disponible pour les pays en développement en raison du nombre de visites de suivi requises [137].

Le tableau n°4 représente l'interprétation des frottis cytologiques selon le système de classification de Bethesda 2014.

Tableau 4: Interprétation des frottis cytologiques selon le système de classification de Bethesda 2014

Interprétation des frottis cytologiques selon Bethesda 2014	
Négative pour lésion intraépithéliale ou cancer	
Quand il n'y a aucune preuve de cellule néoplasique, indiquez-le dans la catégorisation générale ci-dessus et / ou dans la section Interprétation / résultats du rapport - qu'il y ait ou non des organismes ou d'autres résultats non néoplasiques	
Aucune néoplasie trouvée (facultatif de signaler; liste non exhaustive)	
<ul style="list-style-type: none"> • Pas de modification néoplasique cellulaire <ul style="list-style-type: none"> ○ Métaplasie malpighienne ○ Modification kératosique ○ Métaplasie tubaire ○ Atrophie ○ Modification associée à la grossesse • Modifications cellulaires réactives associées à: <ul style="list-style-type: none"> ○ Inflammation (y compris réparation typique) • Lymphocytaire (folliculaire) cervicite <ul style="list-style-type: none"> ○ Radiation ○ Contraceptif dispositif intra-utérin • État de cellules glandulaires post hystérectomie 	
Organismes	
<ul style="list-style-type: none"> • Trichomonas vaginalis • Les organismes fongiques morphologiquement compatibles avec Candida spp. • Modification de flore évoquant la vaginose bactérienne • Les bactéries morphologiquement compatibles avec Actinomyces spp. • Modifications cellulaires compatibles avec le virus de l'herpès simplex • Modifications cellulaires compatibles les cytomégalovirus 	
Autres	
<ul style="list-style-type: none"> • Cellules endométriales (chez les femmes de 45 ans et plus), (spécifier si « négative pour lésion intraépithéliale malpighienne) 	
Anomalies de cellules épithéliales malpighiennes	
<ul style="list-style-type: none"> • Cellules atypiques malpighiennes <ul style="list-style-type: none"> ○ de signification indéterminée (ASC - US) ○ Ne permet pas d'exclure une LIEHG (ASC - H) • Lésion intraépithéliale de bas grade (LIEBG), comprend : <ul style="list-style-type: none"> ○ HPV / dysplasie légère / CIN 1 • Lésion intraépithéliale de haut grade (LIEHG), comprend : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dysplasie modéré et dysplasie sévère, carcinome in situ; CIN 2 et CIN 3 ○ avec caractéristiques suspectes d'invasion (si l'invasion est suspectée) • Carcinome épidermoïde 	
Cellules glandulaires	
<ul style="list-style-type: none"> • Atypiques <ul style="list-style-type: none"> ○ Cellules endocervicales (non spécifié ailleurs ou spécifier en commentaire) ○ Cellules glandulaires (non spécifié ailleurs ou spécifier en commentaire) 	

Interprétation des frottis cytologiques selon Bethesda 2014

- Atypiques
 - cellules endocervicales, en faveur les néoplasies
 - cellules glandulaires, en faveur les néoplasie
- Adénocarcinome endocervical in situ
 - Endocervical
 - Endométrial
 - Extra-utérine
 - non spécifié par ailleurs (NOS)

Autres néoplasmes malignes (préciser)

✚ Technologies liées à la cytologie en phase liquide

⇒ Le test ThinPrep Pap:

Le test ThinPrepPap a été approuvé par la FDA en 1996. Cette technique utilise la méthode du filtre et le taux de détection est meilleur que la méthode conventionnelle. Il sépare les cellules à partir du matériau de base, ce qui crée des couches uniformes de cellules et améliore le taux de détection. La méthode est 65% plus efficace que le test de frottis conventionnel pour détecter les lésions précancéreuses. Cependant, certains soutiennent que ce test n'est pas meilleur que le test conventionnel et qu'il engendre beaucoup de fausses alertes, alarmant de façon non justifiée pour la patiente. Le résultat final est une couche circulaire de cellules de taille de 20 mm et le même échantillon peut être utilisé pour tester le HPV en utilisant le test DigeneHybrid Capture ADN HPV.

⇒ Le test AutoCyte PREP:

L'autre système de préparation des échantillons est AutoCyte PREP, approuvé par la FDA en 1999. Dans cette méthode, la brosse en tampon utilisée pour collecter les cellules est «déconnectée» et déposée dans le flacon (contenant une solution de conservation à base d'éthanol). Le résultat final est une couche cellulaire circulaire de 13 mm de taille

⇒ **Le test PapNet:**

Le PapNet est basé sur une nouvelle présélection informatisée, utilisant la technologie de la cytologie en phase liquide. Il s'agit d'un système interactif automatisé pour l'analyse des frottis, qui a permis de détecter des anomalies omises à plusieurs reprises lors du dépistage manuel.

⇒ **Le test AutoPap:**

Le système AutoPap permet de numériser des lames de frottis et classer les échantillons en fonction de leur degré d'anomalie. Le système identifiera 25% des diapositives présentant le risque le plus faible et l'exclura du contrôle de la sélection, réduisant ainsi la charge de travail de l'évaluateur de 25%. La FDA a approuvé le test AutoPap en Mai 1998. Le ré-dépistage à l'AutoPap a identifié 3 à 5 fois plus de cas de faux négatifs que les mesures de contrôle de la qualité traditionnelles.

⇒ **Le test du système d'imagerie de ThinPrep:**

Le système d'imagerie de ThinPrep est constitué de trois composants: (1) un processeur d'image, (2) un ordinateur basé sur PC fonctionnant sous Windows NT et (3) un microscope de contrôle. Le système d'imagerie de ThinPrep utilise des algorithmes pour sélectionner 22 champs de vision, qui incluent les cellules les plus susceptibles d'être dysplasiques en fonction des caractéristiques d'imagerie informatiques. Il a été démontré que le système d'imagerie de ThinPrep offre une sensibilité et une spécificité accrues par rapport aux lames de test ThinPrepPap examinées manuellement. Dans une étude, une réduction de 50% de fraction de faux négatifs a été observée avec le système d'imagerie de ThinPrep par rapport aux lames de test ThinPrepPap examinées manuellement.

✚ Méthode d'inspection visuelle:

L'inspection visuelle après l'application d'acide acétique à 3% à 5% (IVA) est une autre méthode de dépistage fréquente dans les pays en développement. L'acide acétique met en évidence les zones d'hyperkératose et les aspects vasculaires anormaux. Le dépistage à l'IVA est considéré comme positif s'il existe de zones acidophiles bien définies à proximité de la JSC (Figure n°37)[130]. Une autre technique de visualisation utilise le Lugol fort (IVL). Le Lugol fort devient brunâtre en présence du glycogène dans les cellules vaginales normales, alors que les cellules cylindriques et les cellules métaplasiques ou néoplasiques malpighiennes deviennent jaune moutarde. L'IVA a été analysée chez plus de 150 000 sujets en Inde, et la sensibilité et la spécificité pour détecter une CIN2 + variaient largement, de 37% à 96% et de 49% à 98% respectivement [135]. Des études répétées évaluant la précision de l'IVA dans des pays à faibles ressources sont également dispersées dans cet intervalle[129-131, 133, 135, 138, 139]. La grande variabilité entre les études selon le lieu, le prestataire de soins et la méthode de détection des lésions cervicales, a suscité des inquiétudes quant à la reproductibilité de l'IVA [133, 138]. L'inquiétude que les infections sexuellement transmissibles concurrentes pourraient fausser les résultats n'a été prouvée. L'IVA peut être positive chez les patientes atteintes de *Neisseria gonorrhoeae*, de *Chlamydia trachomatis* ou de *Trichomonas vaginalis* par rapport aux femmes non infectées [130]. Une autre théorie met en cause le manque d'expérience du prestataire de santé. La précision de l'IVA augmente avec le temps, à mesure que les prestataires pratiquent la technique [133, 140]. Dans une étude multicentrique réalisée en Inde, la concordance inter-observateur était en moyenne de 65%, allant de 52% à 80% dans différents centres d'études [139]. Cette nature subjective de l'IVA peut limiter la prédictibilité de son impact sur une nouvelle population. Fait intéressant, l'utilisation du Lugol fort au lieu de l'acide acétique (IVL) s'est révélée être 10% plus sensible sur tous les

sites d'étude et tout aussi spécifique [129, 133, 139]. La sensibilité de l'IVL varie de 76% à 97% et la spécificité de 73% à 91%, avec une valeur prédictive négative de 99,8% [139]. On ignore pourquoi cette méthode n'a pas fait l'objet d'une étude plus approfondie, puisqu'elle pourrait être un domaine d'amélioration de cette méthode de dépistage.

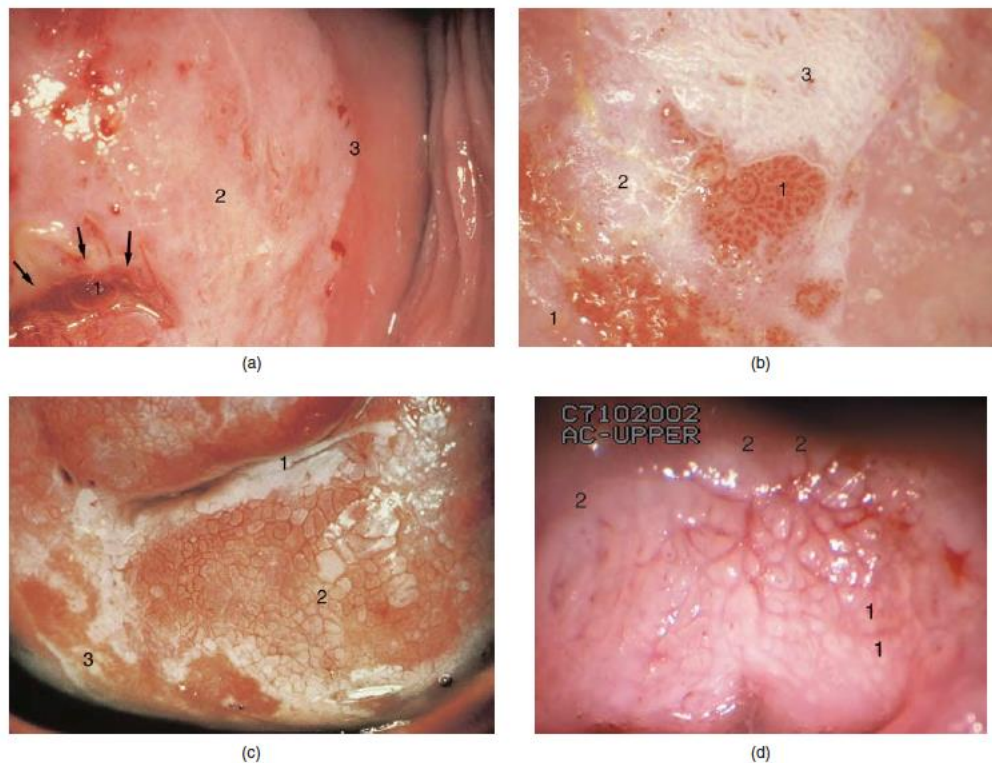


Figure 37 : Résultats de test d'inspection visuelle après application d'acide acétique.

(a) Modification acidophile dans la zone de transformation indiquant la limite supérieure du processus (flèche) dans le canal endocervical(1). L'épithélium épais et anormal (atypique) en (2) a été extrêmement blanc et une bordure nette (3) indique la JSC originale. (b) ponctuation (1) observée après l'application d'acide acétique avec acidophilie en (2) et modifications suggérant la présence de HPV en (3); ce dernier tissu montre également une acidophilie. (c) Un motif vasculaire en mosaïque montrant un épithélium de mosaïque grossier dans un large champ d'acidophile qui s'étend dans le canal endocervical en (1). Le motif en mosaïque est en (2) et la JSC est soulignée en (3). Notez la variation de la distance inter-capillaire dans le champ de mosaïque; cela indique différents degrés de modifications précancéreuses. (d) L'épithélium acidophile dense avec un motif de mosaïque grossier est évident. De grandes distances inter-capillaires existent ainsi que la présence de glandes touffues en (1). La JSC originale est à (2) et la nouvelle JSC dans le canal ne peut pas être observée.

✚ Test HPV:

L'histoire naturelle du HPV suggère que sa présence en tant que témoin des lésions cervicales serait très sensible. La précision des tests d'ADN à HPV de 25

études transversales combinées réalisées dans des pays en développement montre que sa sensibilité varie entre 50% et 100% (avec une moyenne de 89,7%) et sa spécificité entre 61% et 92% [129, 131]. Dans les pays à faibles ressources, le test HPV est systématiquement plus sensible que la cytologie en phase liquide [130, 131, 137, 141], bien que sa spécificité ait tendance à être de 5% à 10% inférieure [137]. Dans une étude réalisée auprès de plus de 8 000 femmes dans des centres de santé primaires publics au Chili, le dépistage du HPV était 4 fois plus sensible (92,7% contre 22,1%) que la cytologie en phase liquide dans la détection de CIN2 +, avec un taux de faux positif de 8,0% (contre 1,1%) [132]. En Italie, l'incidence du cancer du col utérin était plus faible chez les femmes dépistées par le test HPV par rapport à celles dépistées par cytologie en phase liquide [142]. Le test HPV est constamment plus sensible que l'IVA; cependant, sa spécificité et sa valeur prédictive positive sont plus faibles [131, 134, 143]. Les comparaisons entre les types de tests ADN HPV couramment utilisés n'ont montré aucune différence statistiquement significative quant à la précision; le meilleur test est le plus disponible et le plus abordable [137, 144]. Dans la plupart des études, le test HPV a une valeur prédictive négative supérieure à 99% [145, 146], comparable à celle de l'IVA [130] et supérieure à la fois à la cytologie conventionnelle et à la cytologie en phase liquide [141].

✚ Nouvelle technologie de dépistage du cancer du col utérin:

L'étude NTCC (Nouvelles technologies pour le cancer du col utérin) (Essai Randomisé Contrôlé multicentrique italien) a été conçue pour comparer l'efficacité, l'acceptabilité et le coût du test HPV (HC2 : hybride capture 2) par rapport au test de Pap ou à la cytologie en phase liquide en tant que test de dépistage primaire. Le test cytologique a été comparé au test HPV en utilisant l'HC2. Les femmes avec ASCUS + ou HPV positif ont été référées pour une

colposcopie. L'étude a montré que le test HPV et / ou la cytologie en phase liquide présentaient une sensibilité plus élevée que le frottis conventionnel. Le frottis conventionnel avait toutefois une valeur prédictive positive plus élevée. En utilisant 2 pg / ml comme seuil de positivité, il a été constaté que le test HPV avait une sensibilité relative similaire mais une valeur prédictive relative positive plus élevée. Par conséquent, un seuil de 2 pg / ml peut être approprié pour le test HPV en tant que test de dépistage primaire du cancer du col utérin [147].

Une étude appelée ARTISTIC (essai randomisé sur le dépistage visant à améliorer la cytologie) a été menée pour évaluer l'efficacité du test HPV (HC2) par rapport à la cytologie en phase liquide pour le dépistage primaire du col de l'utérus, impliquant plus de 24 000 femmes. Résultats: (i) 87% des femmes de moins de 30 ans atteintes de dyscaryose légère ont eu un HPV oncogène positif, la proportion diminuait avec l'âge; (ii) 96% des dyskaryoses sévères ont eu un HPV oncogène positif (iii); la prévalence du HPV oncogène chez les femmes de plus de 30 ans allait de 6 à 18,5% (iv). La prévalence de la dyskaryose modérée était 20 à 30 fois plus élevée et la dyskaryose sévère était 100 fois plus élevée chez les femmes positives au HPV par rapport aux négatives pour le HPV. (v) Le test HPV est plus pratique chez les femmes de plus de 30 ans.

Une revue systématique et méta-analyse des études non randomisées de Koliopoulos et al., 2007, portant sur 25 études, a rapporté que la sensibilité combinée de Hybrid Capture 2 (HC2) était supérieure à celle de la cytologie (ASCUS ou pire), soit 90% contre 72,7%. Cependant, la cytologie s'est avérée plus spécifique que HC2 (91,9% contre 86,5%). Nauclear et ses collègues (essai Swedescreen) ont évalué le rôle du test HPV (HC2) dans la stratégie de dépistage du cancer du col utérin et ont rapporté que les combinaisons de dépistage les plus efficaces étaient le dépistage en premier lieu avec un test HPV et, en cas de résultat positif, suivi du test Pap (test HPV avec réflexe frottis).

Cette approche a augmenté le nombre de tests de dépistage de 12%, mais à améliorer la sensibilité de 30%.

En 2005, le CIRC / OMS[148] a recommandé que le test d'ADN à HPV puisse être utilisé pour le dépistage primaire. La première méthode de test ADN HPV approuvée par la FDA est le test DigeneHybrid Capture 2, qui peut détecter 13 types d'HPV oncogènes. Cependant, ce test était coûteux et nécessitait un support de laboratoire de haute qualité et de maintenance, et ainsi pouvait ne pas convenir dans un environnement à faibles ressources.

Cuzick et al. (2006)[149] ont rapporté qu'un test HPV négatif (HC2) offrait environ deux fois la protection par rapport à un frottis négatif pendant au moins cinq ans. Ils ont constaté qu'un test HPV positif était beaucoup plus prédictif de l'augmentation du risque au cours de la période de suivi qu'un frottis positif. Les femmes ayant un test HPV positif mais une cytologie négative, présentaient un risque d'incidence cumulée de CIN3 + supérieure à 6 ans, alors que le risque chez les femmes dont le test HPV était négatif n'était que de 0,27%. [150]. En général, la sensibilité de HC2 pour détecter une CIN2 + lors du dépistage primaire était de 33% plus élevée que celle obtenue par cytologie à un seuil ASCUS pour référence vers la colposcopie. Cependant, la spécificité était légèrement faible [151]. La combinaison du test HPV et du frottis a marginalement augmenté la sensibilité, mais a compromis la spécificité de 5%. Castle et al. (2009)[152] ont rapporté que seulement 4% de plus de 800 000 femmes âgées de 30 ans et plus présentaient des résultats cytologiques négatifs, mais étaient positives au HPV (le plus élevé était retrouvé chez les femmes âgées de 30 à 34 ans (6,76%) et le plus faible chez les femmes âgées de 60 à 64 ans (2,56%). Ces aspects sont importants pour l'analyse des coûts si le co-test avec le frottis et le test HPV doit être mis en œuvre en tant que test de dépistage. L'essai randomisé groupé de Sankaranarayanan, et al., portant sur 52 groupes de villages ruraux en Inde incluait plus de 131 000 femmes en bonne santé. Cet

essai avait pour but d'évaluer l'efficacité de trois méthodes de dépistage du cancer du col utérin, à savoir le test HPV (test HC2), le test IVA et le test cytologique. Le groupe dépisté a été comparé à la population non dépistée. Les principaux critères d'évaluation mesurés étaient l'incidence du cancer du col utérin et les taux de décès associés. Les résultats ont été les suivants:

- a. Le nombre total de femmes recrutées était de 131 806.
- b. Le taux de positivité pour le test HPV, la cytologie et l'IVA était respectivement de 10%, 7% et 13,9%.
- c. La valeur prédictive positive du test HPV, de la cytologie et de l'IVA était respectivement de 11,3%, 19,3% et 7,4% (avec le critère de détection de CIN2+).
- d. Après un suivi de 8 ans, l'incidence du cancer du col utérin standardisée selon l'âge chez les femmes dont le test HPV, cytologie et IVA étaient négatifs était respectivement de 3,7; 15,5 et 16,0 pour 100 000 années-personnes. Il n'y a pas eu de réduction du taux de cancer du col de l'utérus dans le groupe testé à l'IVA.
- e. Le test HPV était associé à une réduction significative du nombre de cancers du col utérin avancés et du nombre de décès par cancer du col utérin. Aucune réduction significative du nombre de cancers avancés ou de décès n'a été observée dans les groupes testés à la cytologie et l'IVA.
- f. Le test HPV s'est révélé le plus objectif et reproductible de tous les tests de dépistage du cancer du col utérin et était moins exigeant en termes de formation et d'assurance qualité.
- g. L'inconvénient du test HPV avec HC2 est qu'il est plus coûteux, prend plus de temps et nécessite une infrastructure de laboratoire sophistiquée.

Deux nouvelles méthodes de test HPV, DigeneFastHPV et le test Arbo Vita E6, ont été introduites par la suite, spécialement conçues pour le pays à ressources limitées. DigeneFastHPV (CareHPV) a été testé dans le projet de démonstration en Chine et en Inde. CareHPV a été développé par Digene Corporation (désormais connue sous le nom de QIAGEN). Cette méthode est plus rapide, plus simple, portable et abordable. Le test ne nécessite ni électricité ni eau courante et peut être effectué par le support technique en 2 heures et demi environ. Le CareHPV utilise un test d'amplification de signal qui détecte un ADN-HPV cible sur les 14 différents types de HPV oncogènes. Une étude transversale de la précision de CareHPV en tant qu'un test rapide de dépistage primaire a été réalisée en Chine rurale (comparaison entre CareHPV, Hybrid Capture 2, IVA et cytologie en phase liquide). La sensibilité et la spécificité de ce nouveau test rapide étaient respectivement de 90,0% et 84,2%. La sensibilité et la spécificité de Hybrid Capture 2 étaient respectivement de 97,1% et 85,6%. La cytologie en phase liquide et l'IVA avaient une spécificité plus élevée (97,0%, 94,5%, respectivement) mais une sensibilité plus faible (85,3% pour cytologie en phase liquide et 41,4% pour l'IVA) (Qiao et al., 2008).

Le test Arbo Vita E6 Strip est également un test rapide du HPV développé par Arbo Vita Corporation (AVC) en 2008; le résultat peut être obtenu en moins de 20 minutes et le test porte sur l'oncoprotéine E6 du HPV. Le test sur bande Arbo Vita E6 devrait être moins cher.

Les tests contre les HPV 16 et 18 (test de HPV spécifique au type) ont été évalués en tant que test alternatif à l'HC2 (tests sur 13 types). Limiter les tests à HPV 16 et 18 ans s'est avéré améliorer la valeur prédictive de la détection de CIN2 +, ces deux HPV étant responsables d'au moins 70% des cancers du col utérin. Les femmes dont le HPV 16 était positif avaient un taux d'incidence cumulée de CIN3 + de 17,2% en 10 ans, alors que si elles étaient positives au HPV 18, l'incidence était de 13,6%. La détection de ces virus oncogènes peut

réduire les interventions inutiles parmi les femmes présentant ayant d'autres HPV oncogènes, car on sait que les HPV 16 et 18 présentent un risque plus élevé de CIN3 + [153]. Avec ce nouveau test HPV, il sera désormais possible de séparer les femmes ayant un frottis négatif / HPV positif en haut risque de CIN3 + de celles à risque moindre. En mars 2009, la FDA a annoncé l'approbation de deux nouveaux tests de diagnostic ADN HPV (test de génotypage ADN HPV) qui est le test « Cervista™ HPV HR » (testant 14 types d'HPV à haut risque similaires au HC2 plus le type 66 avec trois sondes, à savoir A5 / 6, A7, A9) et le test spécifique au type HPV 16/18 (Cervista™ HPV 16/18). Une étude comparant le test « Cervista™ HPV 16/18 » versus HC2 a démontré une meilleure spécificité et une valeur prédictive positive du test précédent [154]. La société américaine de colposcopie et de pathologie cervicale (ASCCP) a inclus ce test dans ses lignes directrices et les indications de « Cervista™ HPV HR » sont similaires à ceux du test « Hybrid Capture 2 HPV DNA ».

À l'ère de la vaccination contre l'HPV, on s'attend à une diminution du nombre de lésions cervicales et du nombre de références colposcopiques d'environ 40 à 60%. La valeur prédictive positive de ces tests/procédures réduira progressivement, en particulier le frottis et la colposcopie, car ces tests sont plus subjectifs par rapport au test HPV. Plus objectif, le test HPV deviendra peut-être un meilleur test de dépistage. Une analyse de coût - efficacité du programme de dépistage du cancer du col utérin à l'ère de la vaccination contre le HPV a rapporté que la recommandation suivante peut être logique pour les femmes vaccinées et non vaccinées:

- a) le test HPV en tant que test de triage pour des résultats équivoques chez les femmes plus jeunes;
- b) le test HPV en tant que test de dépistage primaire chez les femmes plus âgées.

La figure n° 20 est un algorithme de test de dépistage proposé HPV spécifique au type. Ceci est seulement une recommandation et peut ne pas être applicable dans certains pays.

L'autre alternative au test de dépistage présenté à la Figure n° 20 est le test HPV primaire avec réflexe frottis chez les femmes avec HPV oncogène positif. Le second test de frottis consiste à réduire le nombre de faux positifs au HPV et donc le taux de colposcopie non nécessaire (Figures n°38, 39).

Enfin, la Figure n° 40 représente l'algorithme proposé par l'OMS pour les pays en développement avec l'approche « dépister et traiter ».

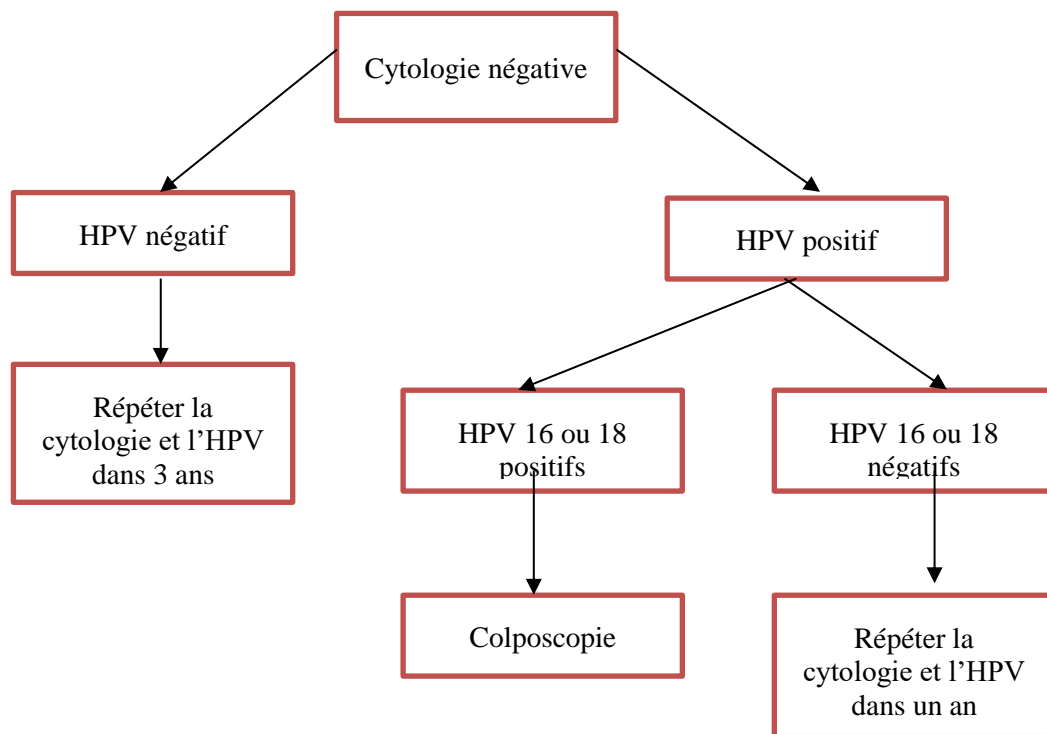


Figure 38 : Algorithme proposé pour le test de dépistage incorporant le test HPV de type spécifique.

Tirée et adaptée des travaux de Khan et al.,[153].

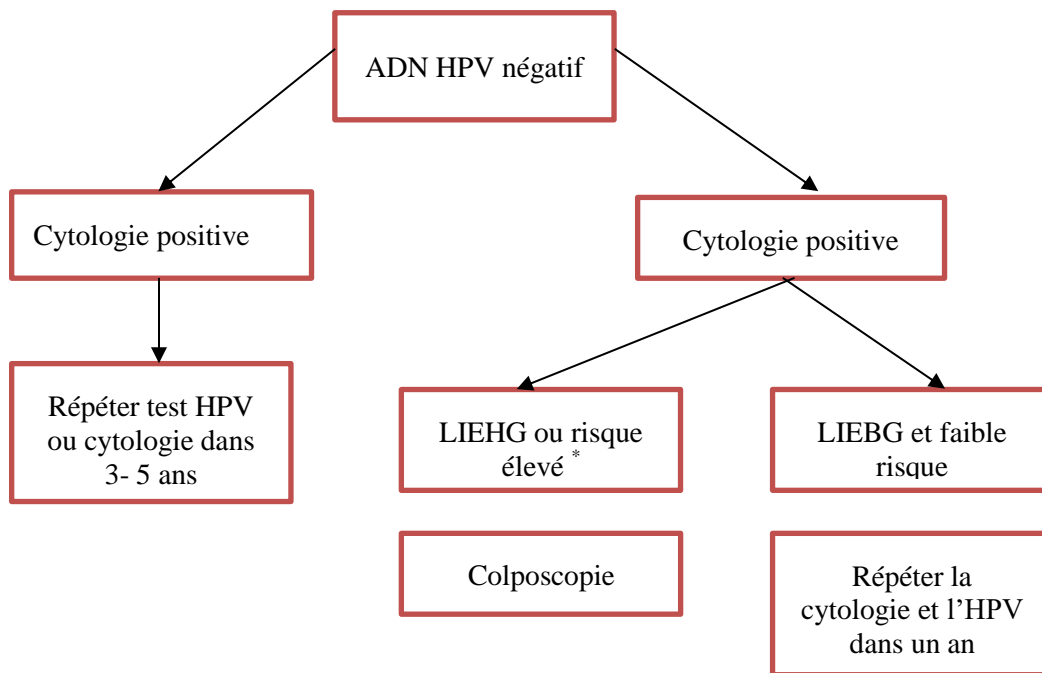


Figure 39 : La voie alternative pour le dépistage du cancer du col utérin avec le test ADN HPV.

(* les facteurs de risque sont le tabagisme, les partenaires sexuels multiples, l'immunosuppression et une mauvaise observance).

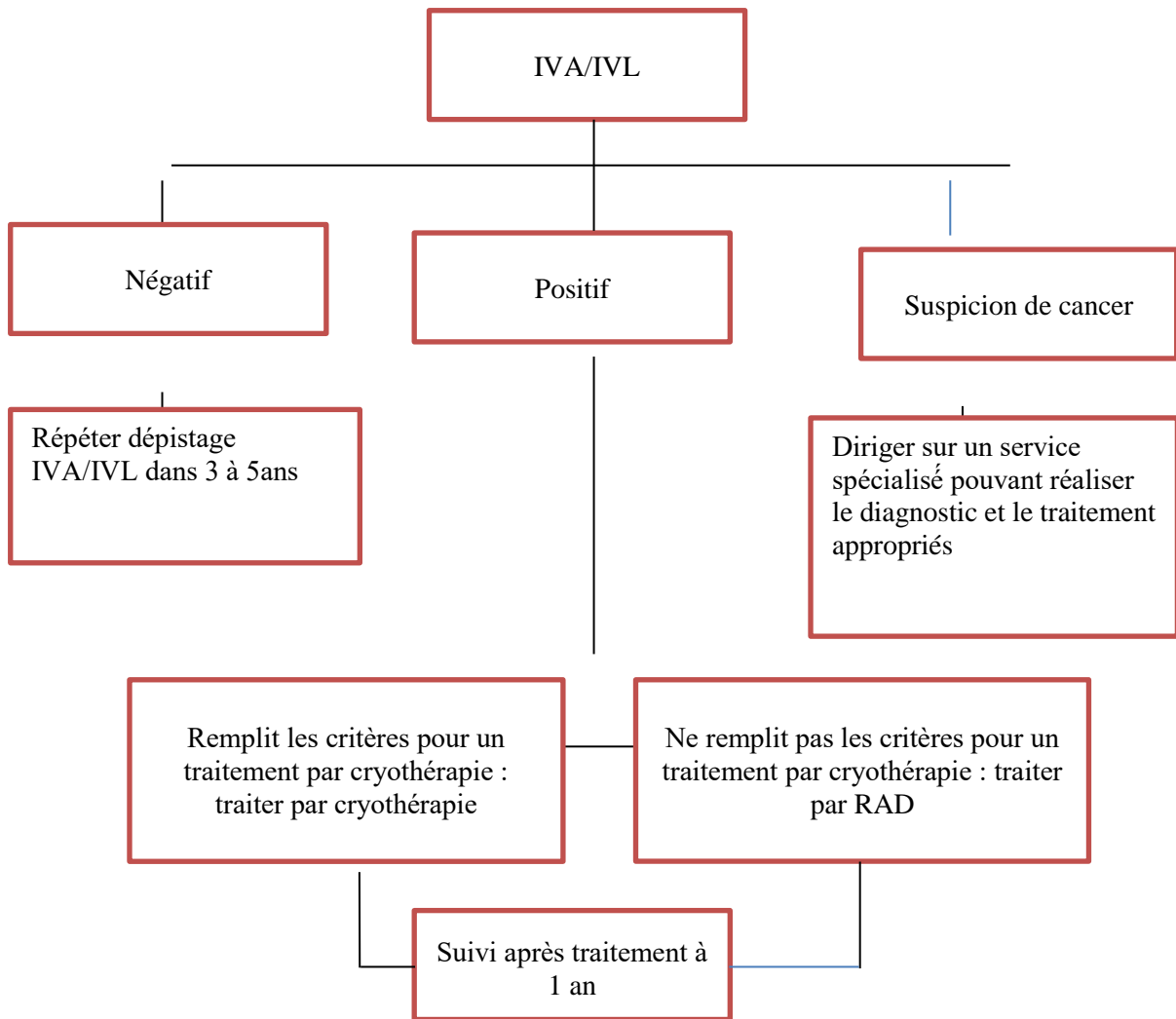


Figure 40 : Dépistage par IVA et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie

✚ Dispositif optoélectronique pour le dépistage du cancer du col utérin:

L'évaluation optique et électrique du col de l'utérus peut être utilisée pour détecter tout épithélium anormal. À ce jour, au moins trois dispositifs ont été développés, à savoir TruScreen, Polarprobe et TruScan; TruScreen a été développé par Polartechnics, Sydney, Australie. L'appareil est composé d'une sonde et d'une console, qui sont connectées l'une à l'autre par un câble. L'évaluation électrique et optique du col de l'utérus détectée par la sonde est envoyée à un micro-ordinateur dans la console et comparée aux données de 14

types de tissus étudiés précédemment. Le type de tissu cervical est diagnostiqué et les résultats sont exprimés comme «normaux» ou «anormaux» sur le papier imprimé. Cette procédure est effectuée immédiatement après le test cytologique. Elle est utilisée en tant que test complémentaire pour améliorer la précision des tests cytologiques. Les femmes présentant un test anormal seront soumises à un examen colposcopique sans avoir à attendre les rapports cytologiques. Dans l'évaluation multicentrique de Singer A et al. (2003) [155], les sensibilités pour la détection des lésions CIN 2/3 confirmées histologiquement par TruScreen, Pap et TruScreen / Pap combinés étaient respectivement de 70%, 69% et 93%.

Tableau 5 : La performance et les caractéristiques de différentes méthodes de dépistage [156]

Test de dépistage	Sensibilité	Spécificité	Caractéristiques
Cytologie conventionnelle	Modérée (44-78%)	Élevée (91-96%)	Nécessite une infrastructure de santé adéquate ; en laboratoire ; formation et contrôle de qualité rigoureuse.
Test ADN-HPV	Élevée (66-100%)	Modérée (61-96%)	Un laboratoire ; haut débit ; objectif, reproductible et robuste ; qui est actuellement cher
Méthodes d'inspection visuelles IVA IVAM IVL	Modérée (67-79%) Modérée (62-73%) Modérée à élevée (78-98%)	Faible (49-86%) Faible (86-87%) Faible (73-93)	Faible technologie ; à bas prix. Lien possible vers un traitement immédiat ; adapté aux environnements à faibles ressources.
Colposcopie	Faible (44-86%)	Faible (85-90%)	Couteux et inadéquate pour les pays à faibles ressources
Polarprobe	Modérée (67-74%)	Faible (65-72%)	Technologie de pointe, mais donne des résultats immédiats et devrait être liée à un traitement immédiat

Colposcopie

Dans la plupart des pays, la colposcopie est utilisée pour évaluer les femmes présentant une cytologie anormale. Dans certains pays, en particulier ceux d'Europe centrale et orientale et de certaines régions d'Amérique latine, la colposcopie est incorporée à l'examen gynécologique de routine des femmes. Elle consiste à examiner le col de l'utérus, le vagin et la vulve au moyen d'un colposcope qui permet d'observer le col de l'utérus sous un fort éclairage avec grossissement, et de distinguer ainsi les différents motifs cellulaires dans la couche épithéliale et les vaisseaux sanguins environnants. L'application d'acide acétique dilué révélera les régions anormales qui pourront alors être biopsiées. Utilisée comme outil de diagnostic des lésions précancéreuses et cancéreuses du col chez les patients dont le test de dépistage est positif, la colposcopie a une sensibilité élevée autour de 85% et une spécificité d'environ 70%. Elle permet :

- Évaluer à l'œil nu les lésions précancéreuses et cancéreuses du col
- Mieux définir l'étendue des lésions ;
- Guider les biopsies des régions du col qui apparaissent anormales ;
- Faciliter le traitement par cryothérapie ou RAD

Il ne faut pas utiliser la colposcopie comme outil de dépistage. L'administration de la colposcopie encourage l'utilisation de la colposcopie comme test de dépistage primaire, ce qui n'est pas généralement recommandé [157]

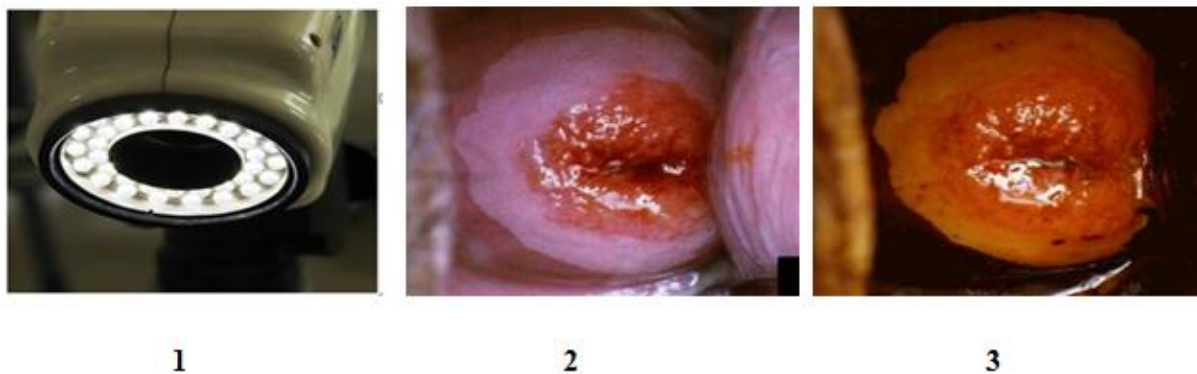


Figure 41 : Images d'un colposcope et de lésions CIN aux tests visuels (unité de dépistage et de prise en charge des lésions précancéreuses du CHU Gabriel TOURE)

- (1) Image d'un colposcope
- (2) CIN après IVA
- (3) CIN après IVL

✚ Biopsie

La biopsie consiste à exciser de petites régions du col sous contrôle colposcopie, pour établir un diagnostic histologique. A l'aide d'une pince à biopsie ; les prestataires des soins excisent un ou plusieurs petits bouts de tissus (1à 3mm) à partir des régions anormales du col, identifiées à la colposcopie. Les régions excisées saignent généralement très peu [157].

✚ Curetage endocervical

Quand le frottis est positif, mais qu'aucune anomalie n'est visible à l'examen colposcopie, il est possible qu'une lésion soit dissimulée dans le canal endocervical. On examinera alors l'endocol au moyen d'un spéculum spécial et on procèdera au curetage endocervical. Il s'agit d'un acte simple à gratter délicatement la surface du canal endocervical pour récupérer des cellules [157].

✚ Cervicographie

La Cervicographie est une technique dérivée de la colposcopie qui a été proposée en 1981 en association avec la cytologie, pour améliorer la qualité du dépistage [158]. Elle repose sur l'interprétation par un colposcopiste d'une

photographie du col prise après application d'acide acétique. Comparée à la cytologie, la sensibilité de la Cervicographie est plus élevée pour les CIN de bas grade, mais plus faible pour les CIN de haut grade surtout chez les patientes âgées de plus de 50 ans [159, 160]. Parmi les autres inconvénients de la Cervicographie figurent un taux d'examens défectueux compris entre 4 et 28% [159] et une faible valeur prédictive positive [159, 160]. L'association de la Cervicographie à la cytologie entraîne une augmentation très nette du taux de réconvocation des patientes dont le coût économique et la charge de travail sont incompatibles avec les exigences d'un dépistage de masse [159].

✚ Spéculoscopie

Cette méthode repose sur le principe d'une réflexion de la lumière fluorescente proportionnelle à l'intensité de la kératinisation et au rapport nucléo-cytoplasmique des cellules épithéliales du col utérin. La source lumineuse est constituée par du peroxyoxalate qui est disposé à la partie distale d'une des valves du spéculum. La réflexion de cette lumière froide par l'épithélium cervico-vaginal est observée à l'aide d'une loupe monoculaire au grossissement. L'association de la spéculoscopie au frottis cervico-vaginal augmente la sensibilité du dépistage, mais en diminue la spécificité et la valeur prédictive positive [161, 162].

3.4.3.3. Prise en charge des lésions précancéreuses :

(1) Justification du traitement:

La nature précancéreuse de la néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) a été examinée aux sections précédentes. Au cours des dernières années, un ensemble d'opinions a soulevé le problème du traitement de toutes ces lésions CIN et, comme nous le verrons dans cette section, tout indique que toutes les lésions majeures (CIN2, CIN3, lésions intraépithéliales de haut grade (LIEHG)) doivent être traitées, alors que les lésions de bas grade (CIN1, lésions intraépithéliales de bas grade (LIEBG)) doivent être prise en charge de manière plus

conservatrice, bien qu'avec l'aide de nouvelles méthodes de test viral pour déterminer la présence de types de HPV à haut risque, d'identifier les grades mineurs ayant un risque accru de progression ainsi que l'indication de la présence de lésions de haut grade lorsqu'il existe une cytologie de grade mineur. Au cours des deux dernières décennies, la tendance s'est orientée vers des méthodes de prise en charge plus conservatrices des CIN, l'accent étant mis sur les techniques de destruction locale. Toutefois, des réserves ont été exprimées quant à l'adéquacité de ces modalités, en particulier avec le développement du cancer invasif chez un certain nombre de femmes traitées de manière conservatrice, et aussi en ce qui concerne l'exactitude des biopsies dirigées par colposcopie. Cela coïncidait avec l'introduction de la technique de résection à l'anse diathermique ((RAD), résection de la zone de transformation) ou la procédure d'excision à l'anse électro diathermique (LEEP)) et des techniques de fil droit et d'aiguille. Une vaste étude multicentrique couvrant plus de 13 000 traitements a enregistré un faible risque persistant, de développer un cancer invasif de nombreuses années après leur traitement initial, chez les patientes traitées avec des modalités conservatrices. Malgré ces réserves, il existe une forte demande pour la prise en charge conservatrice dans le traitement des lésions CIN et, ainsi, les taux de réussite des méthodes conservatrices et excisionnelles sont similaires.

Dans cette section, les thèmes à traiter, les nouvelles méthodes disponibles pour le traitement, les mécanismes de suivi après traitement et les raisons de l'échec seront pris en compte.

(2) Caractéristiques colposcopiques et pathologiques des néoplasies intraépithéliales cervicales : un prérequis pour le traitement :

La colposcopie joue un rôle important dans le choix d'un traitement particulier pour une CIN donnée. Comme indiqué dans les sections précédentes,

la zone de transformation contient la lésion CIN dans l'épithélium anormal reconnaissable à la colposcopie (atypique). Avant de considérer le traitement, le colposcopiste doit examiner trois caractéristiques essentielles de la lésion. Celles – ci sont : (i) les limites et la nature de l'épithélium anormal (atypique); (ii) le risque et l'étendue de l'implication des cryptes glandulaires; (iii) l'extension de la CIN à l'intérieure de l'endocol.

✚ **Les limites et la nature de l'épithélium anormal (atypique) :**

Après avoir réalisé un examen visuelle initiale, le colposcopiste sera capable de déterminer les limites externes de la lésion au niveau de la JSC originale, et les limites internes au niveau de la nouvelle JSC. La lésion sera habituellement contenue entre les limites de ces deux jonctions. Si la nouvelle JSC ne peut pas être adéquatement visualisée à cause sa position endocervical, alors l'examen colposcopique doit être considéré comme non satisfaisant.

Une fois que les limites ont été bien déterminées, la nature de la lésion doit être considérée. Comme décrit précédemment, il est actuellement accepté dans les terminologies colposcopiques qu'il y a des lésions mineurs/bas grade et majeures/haut grade. Les lésions de grades mineurs sont habituellement plus petites que les lésions de haut grade et sont essentiellement exo cervical. Au fur et à mesure que la lésion LIE/CIN devient plus sévère, sa taille augmente. Aussi, plus importante est l'extension de la surface de la lésion, plus grande est la probabilité d'impliquer les cryptes glandulaires du col.

✚ **Implication glandulaire :**

L'extension de la CIN dans les cryptes endocervicaux ou glandes survient fréquemment et à un degré variable comme peut s'observer sur la Figure n°40a.

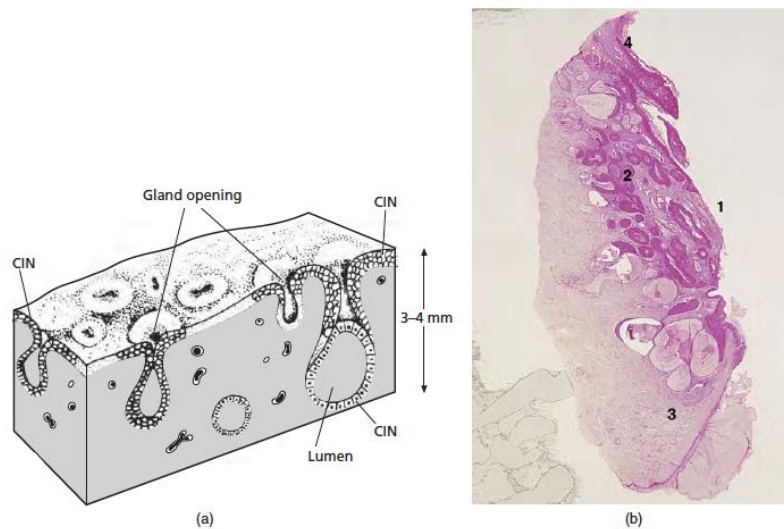


Figure 42 : Implication glandulaire dans les CIN.

(a) Représentation schématique d'une CIN impliquant les glandes et les cryptes. Autour de l'ouverture des glandes, il y a le signe colposcopique d'orifice glandulaire cerné ; ceci indique la présence des CIN impliquant les éléments glandulaires. (b) Coupe longitudinale à travers une pièce de conisation biopsique.

Sur le plan colposcopique, l'existence d'orifice glandulaire cerné, l'apparition de pourtour acidophile dans l'épithélium autour des orifices glandulaires ou cryptes, suggère l'implication des cryptes par la CIN (Figure n°40a). Cependant, la profondeur de telle extension est impossible à déterminer à la colposcopie. De nombreuses études ont montré l'étendue de la profondeur de l'implication glandulaire en association avec les lésions CIN3.

Une évaluation histologique complète de la profondeur de l'implication glandulaire nécessite une biopsie excision, c'est-à-dire une conisation biopsique. Cependant, la biopsie colposcopique guidée, réalisée par le colposcopiste permet la détermination de l'étendue et de la profondeur de l'implication des cryptes et fournit un signe pronostic.

L'importance d'un examen de pathologie pour évaluer l'étendue de la pénétration des cryptes par CIN est représentée sur la Figure n°42b, laquelle montre une coupe longitudinale à travers une pièce de biopsie conique où la lésion est principalement dans le canal endocervical (1). Les glandes endocervicales s'étendent sur quelques millimètres dans le stroma (2). Bien que

la lésion ait été complètement enlevée au niveau de l'exocol (3) et des marges stromales (2), la marge endocervicale (4) ne peut pas être considérée comme indemne de lésion avec confiance. Les difficultés rencontrées pour déterminer la profondeur exacte de l'implication glandulaire par la CIN ont, dans une certaine mesure, limité la confiance dans les techniques conservatrices, telles que la vaporisation au laser ou la cryothérapie. Avec le développement des techniques de traitement conservateur, il est devenu généralement accepté que le traitement, soit par excision, soit par destruction de tissu, sur une profondeur d'environ 6 à 7 mm perpendiculairement à la surface devrait être réalisé afin de produire un taux d'élimination optimal de la lésion.

Il est maintenant admis que l'expansion de la glande et la dégénérescence centrale ou la nécrose de la glande impliquée sont des signes inquiétants soit d'une invasion imminente ou soit une invasion associée. Ces modifications doivent être notées en particulier lorsque l'excision est signalée comme incomplète.

✚ Extension endocervicale:

La fédération internationale de la pathologie cervicale et la colposcopie a approuvé la révision de la classification colposcopique et de la terminologie de 2012. Une recommandation majeure était de définir trois types de zone de transformation en fonction de la taille de la lésion, de la position de la limite supérieure de la zone de transformation et de la visibilité de la limite supérieure de la zone de transformation. La reconnaissance du type de zone de transformation permet au chirurgien d'individualiser une approche thérapeutique qui garantirait l'éradication complète de la lésion (Figure n°43).

- Zone de transformation de type 1. La lésion est complètement exocervicale et peut être petite ou grande. La colposcopie est satisfaisante ou adéquate. Une méthode destructrice ou excisionnelle peut être utilisée.

- Zone de transformation de type 2. La lésion a une composante endocervicale mais est entièrement visible à la colposcopie (satisfaisante ou adéquate). Souvent, la limite supérieure peut être visible uniquement avec l'utilisation d'une procédure colposcopique supplémentaire, telle qu'une pince endocervicale ou l'éversion des «lèvres» cervicales avec un coton-tige. La composante exocervicale peut être petite ou grande. Il peut être possible de traiter une zone de transformation de type 2 avec une technique destructrice mais une technique d'excision est recommandée.
- Zone de transformation de type 3. La lésion a une composante endocervicale dont la limite supérieure n'est pas visible à la colposcopie (insatisfaisante ou inadéquate). La composante exocervicale peut être petite ou grande. L'excision est obligatoire dans cette situation et les méthodes de traitement destructrices ne doivent pas être utilisées.

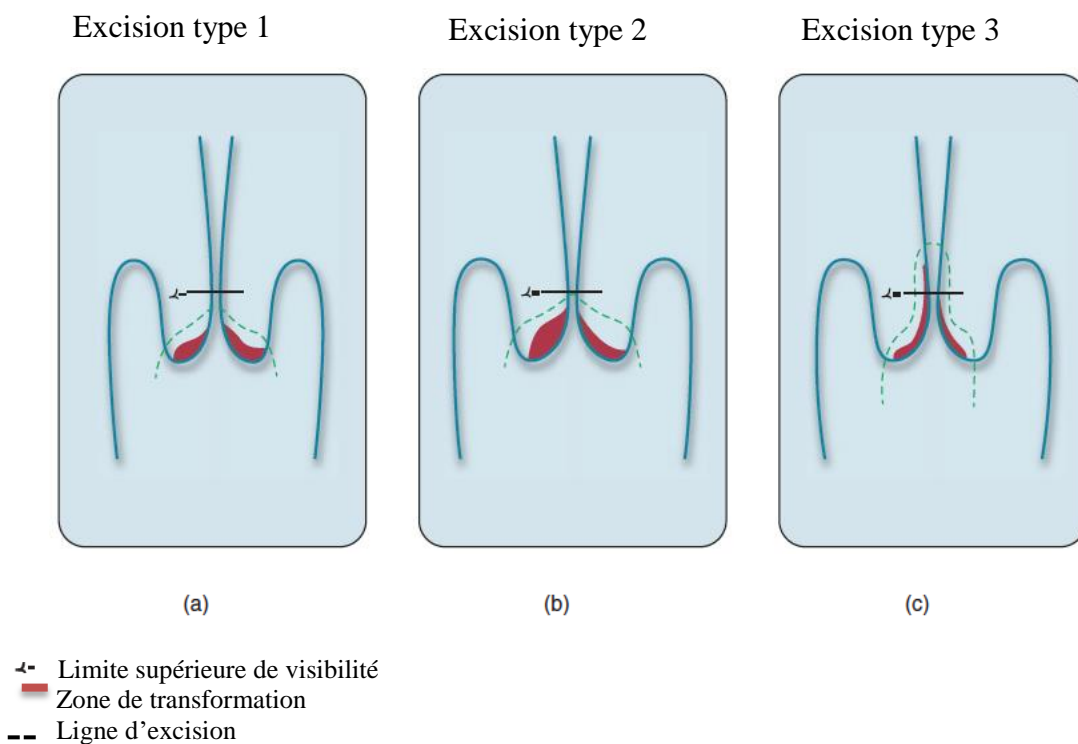


Figure 43 : Modification de la taille de la biopsie excisionnelle selon le type de la zone de transformation.

La Figure n°44 montre diverses techniques de traitement qui peuvent être adaptées pour traiter l'étendue large et variable d'une lésion CIN au sein de l'exocol, et en particulier de l'endocol. Sur la Figure n°44a, où le colposcopiste voit facilement les limites de l'épithélium anormal ombré, une technique conservatrice (ablative) ou excisionnelle limitée peut être utilisée pour détruire ou exciser le tissu dans une configuration en forme de dôme jusqu'à une profondeur de 6 à 10 mm. Ceci représente une procédure de type 1. Lorsque la lésion s'étend dans le canal endocervical et que les limites supérieures ne peuvent pas être vues avec certitude (Figure n°44b), une technique d'excision doit être utilisée (biopsie conique, excision avec bistouri froid, un laser, une anse ou un fil droit / une aiguille), produisant un trou cylindrique; il s'agit d'une procédure de type 3. Lorsqu'il y a une combinaison d'une lésion exocervicale large et d'une extension de lésion endocervicale (Figure n°44c), il existe une combinaison de destruction du tissu périphérique (1) et d'une excision plus importante, ce qui implique dans ce cas l'ablation de la zone centrale (2). L'ablation de cette zone centrale représente une excision de type 2.

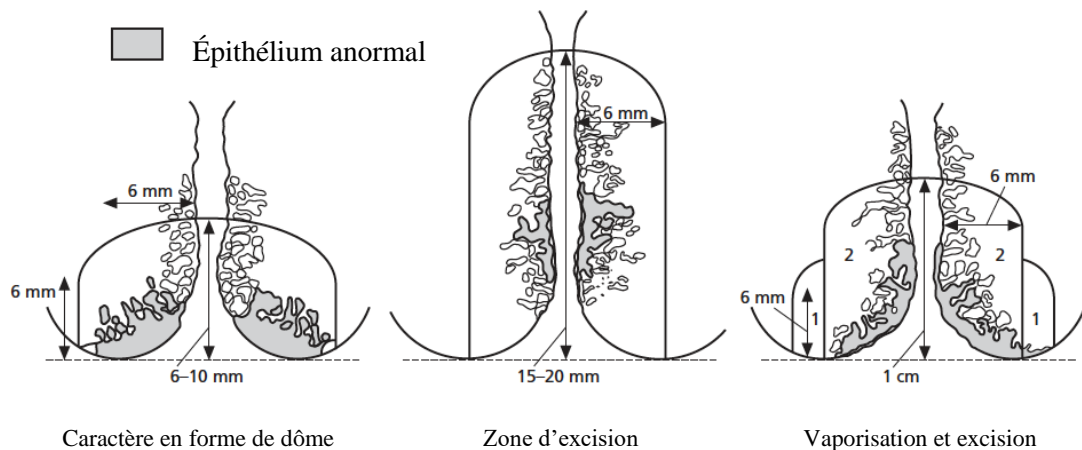


Figure 44 : Types de techniques de traitement selon l'étendue et la localisation de la ligne.

Il a déjà été mentionné que les lésions s'étendant dans l'endocol sont difficiles à éliminer complètement. Diverses techniques, telles que la micro-colpohystéroskopie et la cervicoscopie, ont été utilisées pour évaluer l'implication endocervicale de la CIN. Malheureusement, aucune d'entre elles n'a été jugée efficace. Lorsque la CIN s'étend dans le canal endocervical au-delà des limites de détection avec le colposcope, une procédure excisionnelle qui enlève de la longueur entière du canal endocervical doit être effectuée. Sur la Figure n°45, une lésion endocervicale (zone ombrée) et la zone excisionnelle produit par son élimination sont représentés schématiquement; ceci représentant à nouveau une procédure d'excision de type 3.

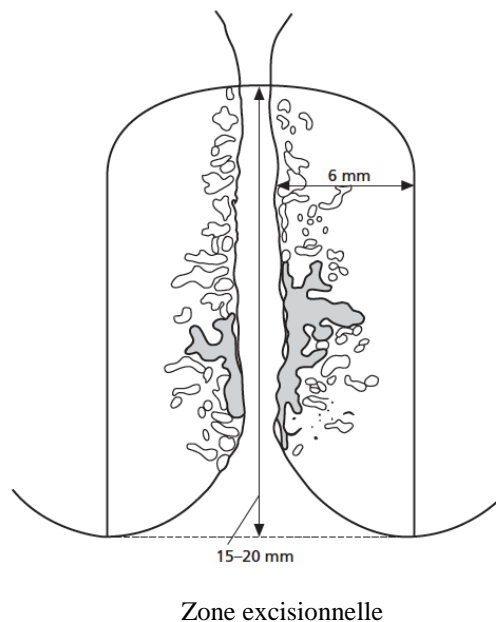


Figure 45 : Lésion endocervicale (zone ombrée) et la zone excisionnelle.

La Figure n°46 montre un autre cas similaire; l'épithélium anormal atypique de haut grade est en (1) dans l'endocol et les limites supérieures de son étendue sont fléchées. Cet épithélium se trouve dans un col utérin traité environ 2 ans auparavant par la destruction locale d'une lésion CIN3.

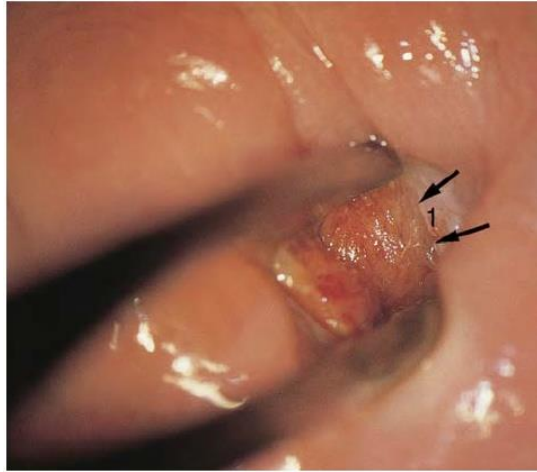


Figure 46 : Épithélium anormal atypique de haut grade.

C'est seulement avec une biopsie «sur mesure» de type cylindrique excisionnel que cette zone peut être efficacement éliminée sans qu'il soit nécessaire de retirer de grandes quantités d'exocol. En effet, sur la Figure n°45, la zone excisionnelle a une longueur de 15 à 20 mm et une profondeur de 6 mm; ce sont les dimensions qui seraient nécessaires pour éradiquer la lésion CIN3 résiduelle présentée sur la Figure n°46. Une extirpation complète peut être obtenue lorsqu'une évaluation endocervicale préalable a été réalisée avant une procédure d'excision sur mesure.

(3) La biopsie dirigée colposcopiquement :

Avec le développement des techniques de traitements conservateurs, il a été accepté comme obligatoire que la nature histologique de la lésion cervicale soit connue avant le traitement. Une première évaluation colposcopique du col est réalisée et la zone d'anomalie la plus importante est biopsiée. L'habileté dans la détermination de cette zone doit être acquise à travers une compréhension rigoureuse de toutes les manifestations morphologiques de l'anomalie épithéliale. Le colposcopiste inexpérimenté est invité à rechercher la confirmation de tout type épithélial suspect en procédant à une biopsie. Parfois, lorsque de nombreux aspects colposcopiques sont présents, des biopsies

multiples sont appropriées. Celles-ci doivent être soigneusement dirigées et documentées. Même dans ce cas, l'exactitude diagnostique de la colposcopie exige traditionnellement une vérification par l'histologie, et le choix du site de biopsie repose sur la colposcopie elle-même (Tableau n°6). Plusieurs études ont examiné l'efficacité de biopsie dirigée colposcopiquement, et il a été constaté que jusqu'à 10% des biopsies pouvaient sous-diagnostiquer les lésions précancéreuses. Il est évident que l'expertise du colposcopiste détermine l'exactitude de ce type de biopsie. Les auteurs estiment que la biopsie dirigée par colposcopie peut toujours être utilisée en toute sécurité, mais il est essentiel de réaliser plusieurs biopsies pour réduire le risque de passer à côté d'une lésion invasive précoce. Cependant, les réserves exprimées ci-dessus concernant la biopsie doivent être prises en compte.

Tableau 6 : Indication pour la prise de biopsie

Référence cytologie	Colposcopie	Biopsie
ASCUS/LIEBG	Bas grade	Biopsie avec une pince
ASCUS LIEBG	Haut grade	Biopsie avec une pince
ASCUS LIEBG	Normal	Suivi par cytologie ? ADN HPV
ASC- H ?	Traitée comme LIEHG	
LIEHG	Haut grade	Voir et traiter Excision par biopsie
LIEHG	Bas grade	Biopsie avec une pince
LIEHG	Normal	Équipe multidisciplinaire, examen du vagin ? ADN HPV
LIEHG	Micro-invasion	Toujours biopsie d'excision
LIEHG	Invasion	Biopsie large
AGC	Aucun cancer évident	Excision étendue

(4) Les prérequis pour le traitement :

Après avoir évalué le col, le colposcopiste est maintenant à mesure de déterminer si la lésion peut être traitée par l'une des deux méthodes, notamment la résection ou la destruction

(5) Méthodes de traitement :

Une fois que les conditions préalables au traitement ont été confirmées, il est possible de choisir entre l'excision et la destruction locale. Une méta-analyse sur la performance de différentes techniques de traitement (RAD, conisation au laser, biopsie au cône à froid, vaporisation au laser et cryothérapie) n'a pas montré de différence significative en termes d'échecs de traitement, et les auteurs ont conclu qu'«il n'existait aucune technique chirurgicale supérieure évidente pour le traitement de la CIN en termes d'échec thérapeutique ou de morbidité opératoire».

(6) Techniques de destruction locale :

Les méthodes conservatrices suivantes dépendent toutes de l'éradication de la lésion localisée par sa destruction physique. Il est impératif que de telles méthodes détruisent la CIN à l'intérieur des glandes cervicales ou, plus exactement, les cryptes, comme indiqué ci-dessus. Par conséquent, pour être totalement efficaces, ces méthodes doivent détruire le tissu sur une profondeur d'au moins 6–7 mm, en particulier si la CIN est située dans les cryptes.

Il existe quatre techniques de destruction locales :

1. La cryothérapie ou gel de la zone par l'application de sondes; une anesthésie n'est généralement pas nécessaire.
2. Coagulation à froids, généralement sans, ou avec anesthésie locale.
3. Électro-diathermie, sous anesthésie locale ou générale.
4. Vaporisation à laser au dioxyde de carbone, habituellement avec anesthésie locale.

Ces dernières années, la popularité des techniques de destruction locales a connu un regain de popularité en raison de la reconnaissance du fait que les techniques d'excision telles que la RAD /résection électro-chirurgicale avec anse diathermique, la biopsie à cône au couteau et la biopsie au cône laser sont associées à des conséquences défavorables sur la grossesse. Les techniques de destruction locales détruisent généralement moins de tissu et causent donc moins de dommages morphologiques au col de l'utérus. Cela doit toutefois être mis en balance avec le fait que les tissus histologiques ne sont pas disponibles pour confirmer ce qui a été traité, bien qu'une biopsie au point ait déjà été pratiquée. Cela signifie qu'il n'y a aucun moyen d'évaluer si toute l'anomalie a été traitée.

A. Cryothérapie:

La cryothérapie a été reconnue comme étant l'approche la plus rentable et la plus réalisable pour traiter les lésions précancéreuses dans les milieux aux ressources limitées. Elle est efficace, a des effets secondaires limités, ne nécessite pas d'électricité, est bon marché par rapport à d'autres options de traitement et est techniquement plus simple que d'autres méthodes et peut donc être utilisé par des prestataires de soins de santé non spécialisés.

➤ Principe de la cryothérapie:

Le principe de la cryothérapie est que lorsqu'un liquide se vaporise ou qu'un gaz se dilate, la chaleur est extraite de l'environnement. Certains des appareils utilisés précédemment pour la cryothérapie impliquaient de l'azote liquide ou du fréon, mais maintenant, pratiquement toutes les machines utilisent soit du dioxyde de carbone, qui est beaucoup plus facilement disponible, soit de l'azote liquide. Il ne semble pas y avoir de différence significative entre les

performances du dioxyde de carbone de qualité médicale et du dioxyde de carbone de qualité commerciale utilisé dans la fabrication de boissons gazeuses.

➤ **Équipement:**

L'équipement (Figure n°47A) consiste en une sonde à main (1) qui se termine par une pointe creuse (2); cela peut être modifié pour s'adapter à la taille et au contour du col. Le gaz est dirigé à travers un tube étroit (3) dans la pointe, d'où il est retiré par un tube de forage plus large et évacué à l'air extérieur. La pointe de la cryosonde, qui est placée sur la zone à traiter (Figure n°47B), est refroidie par cette expansion gazeuse et le col de l'utérus est gelé superficiellement, ce qui entraîne la mort cellulaire (destruction des cellules anormales).

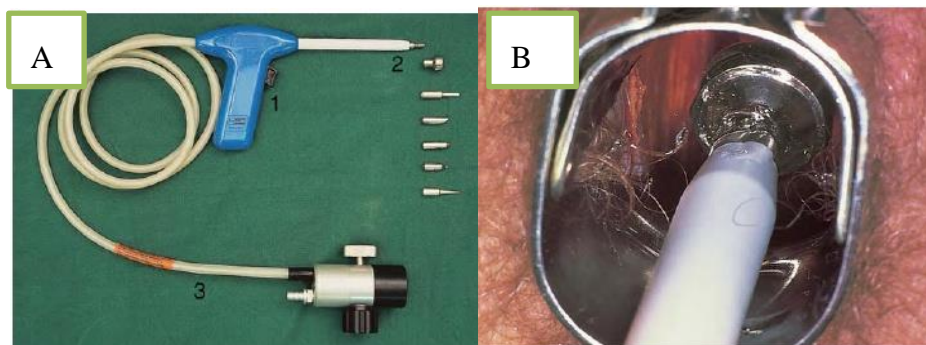


Figure 47 : Cryothérapie

A = appareil de cryothérapie; B = réalisation de la cryothérapie.

➤ **Technique de la cryothérapie:**

La patiente est placée en position de lithotomie et un spéculum est inséré dans le vagin pour exposer le col de l'utérus. Il est important de garder le col de l'utérus et la pointe

de la sonde éloignés du vagin pour éviter des dommages involontaires. Un embout de sonde approprié est ensuite choisi et vissé dans la cryosonde, qui est ensuite insérée

dans le vagin sous vision directe
(Figure n°48).



Figure 48 : Technique de la cryothérapie

La technique la plus efficace, et désormais la plus fréquente, consiste à utiliser un processus de congélation / décongélation / congélation: 3 minutes de congélation sont suivies de 5 minutes de décongélation suivie de 3 autres minutes de congélation. L'objectif est d'obtenir une «boule de glace» périphérique d'environ 4 mm de diamètre (figure 49). Cela sous-entend que la profondeur de gel sera également d'environ 4 mm, ce qui correspond dans une large mesure aux recommandations concernant la profondeur de traitement mentionnées ci-dessus.

À la fin du cycle de traitement, la sonde est dégelée et retirée doucement du col de l'utérus. Le cratère de congélation (1) a complètement recouvert la lésion avec une petite marge (3 mm) de tissu normal autour de (2). Sur la figure 49, une application (1) de crème antibiotique est en cours d'installation dans le cratère cervical. Cependant, son utilisation est controversée.

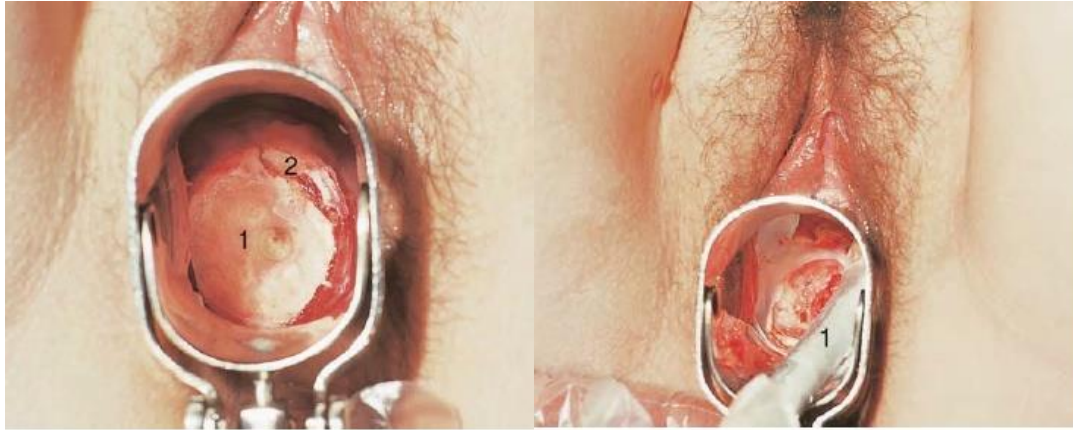


Figure 49 : Cryothérapie, congélation – décongélation.

➤ **Guérison:**

Après le traitement, le col utérin passera par le processus de réparation habituel qui se produit lorsqu'un tissu a été détruit. Ils vont être démarqués et un marécage va se développer. Sur la figure 50, on peut voir un tel bourbier (1); cela se sépare généralement au bout de 10 jours environ. À ce stade, il peut y avoir un léger saignement ou une augmentation du débit, généralement de consistance muqueuse claire. Par la suite, le nouvel épithélium malpighien migre de la périphérie vers l'intérieur et recouvre le défaut d'un épithélium fort et ferme.

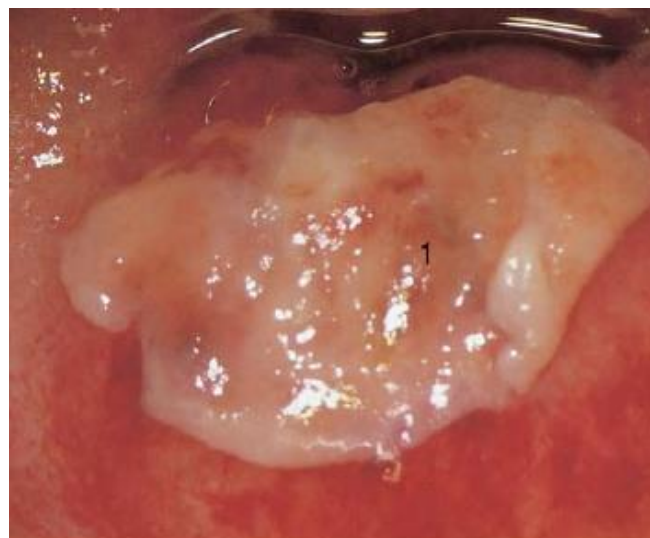


Figure 50 : Étape de guérison après la cryothérapie.

➤ **Informations et instructions pour la patiente après le traitement :**

1. La patiente doit éviter les rapports sexuels pendant 4 semaines.
2. L'utilisation de tampons doit être évitée pendant les premières règles après le traitement.
3. Les exercices lourds et prolongés doivent être évités pendant 4 semaines.
4. Les patientes connaîtront une série de réactions, dont ils doivent être prévenus:
 - a. Un écoulement aqueux abondant va se développer et peut persister pendant 2 à 3 semaines. La décharge peut être si lourde qu'elle nécessite le port d'une protection sanitaire.
 - b. Une petite quantité de taches peut survenir lorsque le borbier se sépare. C'est normal. Les saignements significativement plus importants que ceux qui se produisent pendant les règles ne sont pas normaux et constituent généralement un signe d'infection, un avis médical doit être recherché.
 - c. Une décharge offensive indique une infection et doit être traitée activement avec un nettoyage vaginal local et l'utilisation d'un antibiotique, le cas échéant.

➤ **Complication après traitement par cryothérapie :**

Parmi les patientes, la cryochirurgie est la technique la plus acceptable parmi toutes les techniques conservatrices, car elle peut être réalisée en ambulatoire et la douleur est pratiquement nulle. Au pire, on ressent une légère crampe de type menstruel.

La séquelle la plus fréquemment rapportée de la cryochirurgie est un écoulement liquide abondant qui peut persister pendant 2 à 3 semaines. Les saignements sont relativement rares. Si cela survient, il est généralement léger,

mélangé à une décharge et se produit le plus souvent au moment de la séparation du marécage. Le col de l'utérus guérit bien, laissant une apparence caractéristique de crénelage radial. La JSC est souvent trouvée juste dans le canal endocervical. Certaines autorités estiment que cela est avantageux car cela réduit le risque d'apparition de nouvelles lésions. D'autres le considèrent comme un inconvénient car cela rend l'accès et la surveillance colposcopique plus difficiles.

L'infection de la zone de mue peut survenir, mais réagit bien à un traitement antibiotique de courte durée et à un nettoyage local. Bien que l'acceptabilité de la patiente soit très élevée, la cryochirurgie présente un taux d'élimination inférieur à celui des autres techniques conservatrices. Certains auteurs ont rapporté un taux de résolution d'environ 95%. Cependant, l'expérience générale semble être qu'un taux de 85% est plus fréquemment observé. Comme pour les autres méthodes de destruction locales, la taille de la lésion et non le stade biologique de la CIN influence les chances de succès et d'élimination complète.

B. La coagulation à froid :

Le coagulateur à froid Semm a été introduit dans la pratique gynécologique en 1966. Il était principalement utilisé pour la destruction locale de lésions cervicales bénignes. De nombreux auteurs ont confirmé sa grande applicabilité dans le traitement des affections précancéreuses du col de

l'utérus. L'équipement (Figure n° 51) consiste en une série de sondes thermiques de différentes tailles, revêtues de téflon et chauffées électriquement rapidement. L'équipement est relativement moins cher et s'est avéré populaire en Europe et au Royaume-Uni.



Figure 51 : Le coagulateur à froid Semm et trois sondes thermiques.

➤ **Technique de la coagulation à froid :**

La patiente subit un examen colposcopique standard et le site et l'étendue de la lésion sont confirmés. Une biopsie est effectuée et la patiente retourne à la clinique pour un traitement définitif si les conditions nécessaires à une utilisation sans danger des techniques de destruction locales sont remplies. Une politique de «voir et traiter» impliquant un traitement immédiat après une biopsie a été essayée dans certains essais cliniques. Cette technique est utilisée que lorsque toutes les limites de la lésion sont entièrement visibles et lorsqu'il n'y a aucune suggestion de lésion invasive. Deux à quatre biopsies sont effectuées à ce moment. La sonde thermique est appliquée sur la lésion et deux à cinq applications qui se chevauchent sont nécessaires pour couvrir de manière adéquate l'anomalie (Figure n°52). La thermosonde chauffe les tissus à 120 ° C, les faisant bouillir littéralement.

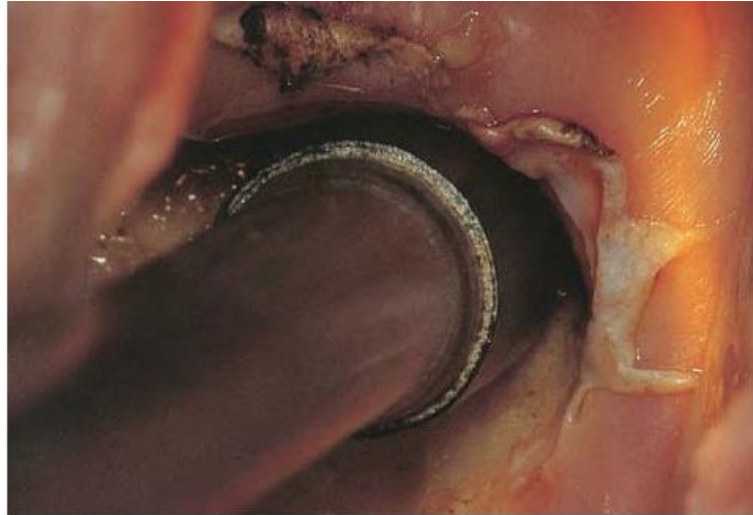


Figure 52 : Technique de la coagulation à froid.

La thermo sonde est appliquée sur le col et activée. La peau se détache à côté de la tête de la sonde.

La coagulation à froid à 120 °C pendant 30 secondes peut atteindre une profondeur de destruction d'au moins 4 mm dans le col de l'utérus. L'hémostase est automatique (Figure n° 53). Les résultats de plusieurs études ont montré des taux d'élimination initiale supérieurs à 90% et supérieurs à 80% après 10 ans. Les auteurs ne recommandent pas de répéter la coagulation à froid pour les lésions CIN3 persistantes et

récurrentes car cette technique s'est avérée moins efficace.

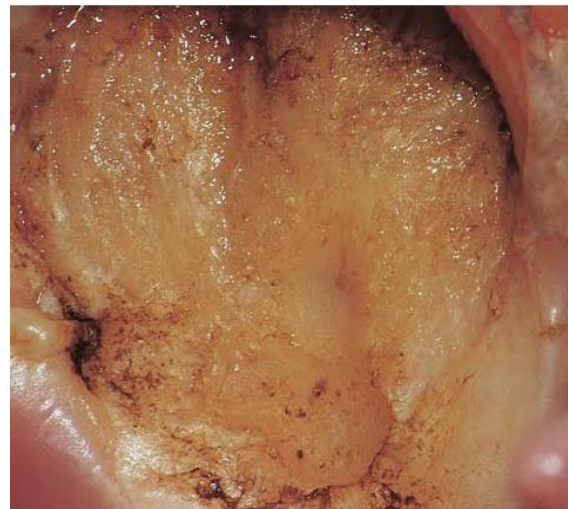


Figure 53 : Le col traité est sec avec une zone centrale pâle détruite tissu.

➤ **Suivi après traitement de la coagulation à froid:**

Comme pour les autres techniques conservatrices, le suivi primaire concerne la cytologie (dans certaines unités, on utilise la cervicographie uniquement pour

surveiller l'apparition de l'exocol). La colposcopie est utilisée uniquement en cas d'anomalie cytologique persistante ou récurrente.

○ **Grossesse après traitement :**

Les preuves montrent que la coagulation à froid, à l'instar d'autres techniques conservatrices, ne nuit pas à la grossesse. Le principal avantage de la coagulation à froid est son accessibilité relative et sa grande applicabilité. Les principaux inconvénients, comme avec les autres techniques d'ablation, sont que le tissu détruit n'est pas disponible pour l'analyse, la profondeur du traitement est difficile à déterminer, et son efficacité dépend d'une colposcopie de haute qualité si elle est utilisée lors d'une seule visite. Certaines études ont rapporté de faibles taux de complications telles qu'une fausse couche prématurée ou la nécessité d'un accouchement chirurgical.

C. L'électrocoagulation diathermie radicale

Cette technique simple et efficace a été largement utilisée dans le monde entier pour le traitement de la CIN. L'équipement est facilement disponible dans toutes les salles d'opération et est relativement peu coûteux. Cette technique peut être plus efficace que la cryochirurgie ou le laser CO2 pour détruire de plus grandes zones d'anomalie rapportées par plusieurs études. En guise de garantie supplémentaire, il est prudent d'effectuer d'autres biopsies et / ou curetage endocervical afin de mieux évaluer les lésions qui s'étendent dans le canal endocervical. La technique est toutefois plus limitée dans son application aux lésions qui s'étendent sur le vagin. La plus grande précision et le meilleur contrôle de la profondeur du traitement obtenus avec la chirurgie au laser rendent cette modalité supérieure dans ces circonstances.

➤ **La technique de l'électrocoagulation diathermie radicale :**

Tous les patientes doivent faire l'objet d'une évaluation préliminaire dans laquelle le col de l'utérus est examiné avec le colposcope et les biopsies

appropriées sont prises. Les résultats de ces biopsies doivent être disponibles avant le début du traitement par électrodiathermie radicale. Une analgésie locale ou générale peut être utilisée et une colposcopie est effectuée pour confirmer les premiers résultats. Bien que cela ne soit pas essentiel, le col de l'utérus peut d'abord être dilaté pour contrer le risque de sténose postopératoire. Le col est ensuite peint avec la solution d'iode de Lugol. L'équipement consiste en une unité de délivrance de diathermie standard produisant de 40 à 45 W; l'électrode à aiguille est utilisée pour effectuer une série de coupes radiales allant de 2 à 3 mm au-delà des zones négatives pour l'iode. Cette segmentation du col utérin est réduite à environ 5–7 mm. L'aiguille est utilisée pour couper des coupes radiales du col de l'utérus afin d'ouvrir les follicules de Naboth et de traiter les CIN pouvant s'étendre aux cryptes de la glande. Les segments sont ensuite retirés à l'aide d'une électrode à bille (Figure n°54A); cela laisse un cratère conique d'au moins 7 mm de profondeur (Figure n°54B). Le clinicien doit veiller à ne pas toucher le vagin avec l'unité de diathermie pendant l'intervention, car cela provoquerait des brûlures électriques.

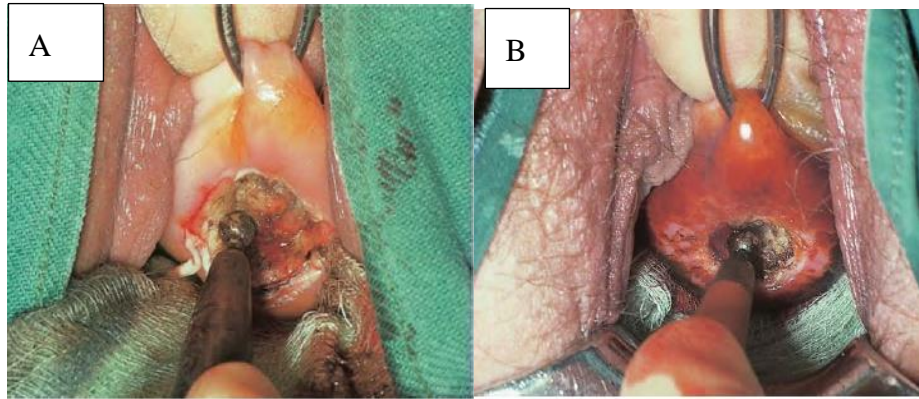


Figure 54 : Technique de l'électrocoagulation diathermie radicale.

A = Un dispositif d'électro diathermie par balle est utilisé pour coaguler l'épithélium anormal (atypique). L'endocervical et une partie de l'exocol ont été oblitérés à une profondeur d'au moins 10 mm au-delà de l'étendue latérale de la lésion. La sonde de diathermie doit rester sous pression car l'exsudation de la glaire isolera les tissus de la chaleur. B = Un cratère conique peut être vu dans le col utérin.

➤ **Suivi après traitement par l'électrocoagulation diathermie radicale:**

Après l'électro-diathérapie radicale, la patiente rencontrera les mêmes problèmes que ceux rencontrés après le traitement au laser. Une hémorragie secondaire peut survenir et est généralement associée à l'infection. Les cicatrices et les sténoses sont plus fréquentes après l'électro-diathérapie. La plupart des cols guérissent avec une JSC accessible; il y a souvent des rides et des ridules périphériques, comme après la cryochirurgie (figure 55). On a rapporté un risque accru de rupture prématurée de la membrane

et la prématurité chez les femmes ayant subi une diathermie cervicale radicale, en ligne avec une morbidité similaire rapportée pour les procédures excisionnelles, qui seront discutées ci-dessous.



Figure 55 : L'apparence en cuir lavé après l'électro diathermie.

La JSC est clairement visible juste à l'intérieur du canal endocervical.

D. Vaporisation au dioxyde de carbone :

L'utilisation du laser CO₂ est maintenant largement acceptée comme l'une des formes les plus efficaces de traitement de la CIN. Bien que la procédure d'excision électro chirurgicale en boucle soit devenue plus populaire à présent, rien n'indique que les résultats entre la vaporisation au laser CO₂ et l'excision en boucle varieront considérablement. Le laser convertit l'énergie, telle que la chaleur, la lumière ou l'électricité, en une forme rayonnante d'énergie produite à une longueur d'onde spécifique, déterminée par le type de laser. Les lasers au CO₂, par exemple, produisent de l'énergie à une longueur d'onde de 10,6 mm; c'est dans la partie infrarouge du spectre et invisible à l'œil humain. Cette énergie peut être concentrée sur un point spécifique, de 1,5 à 2 mm de diamètre, grâce à un système de miroirs et de lentilles, et le laser libère une quantité énorme d'énergie. Tout tissu à ce point focal est vaporisé à la vitesse de la lumière. Le laser lui-même est attaché au colposcope et à tout moment, la zone à détruire est sous la vision directe de la personne effectuant la chirurgie au laser. La manipulation du faisceau est extrêmement simple.

➤ Équipement :

La plupart des lasers (Figure n° 56A) sont autonomes et disposent d'une armoire contenant les mélanges d'hélium et d'azote gazeux et les tubes permettant de développer le faisceau lumineux cohérent. Le micromanipulateur peut être fixé à une tête de colposcope. Cette dernière disposition permet à la lumière d'être réfléchi par le miroir terminal, qui peut être incliné par le micromanipulateur, qui est couplé : (1) à la partie avant du colposcope (Figure n° 56B). Un manipulateur (2) à sa partie supérieure permet de contrôler avec précision le faisceau laser émanant par un mouvement libre sur un arc de 360 °.

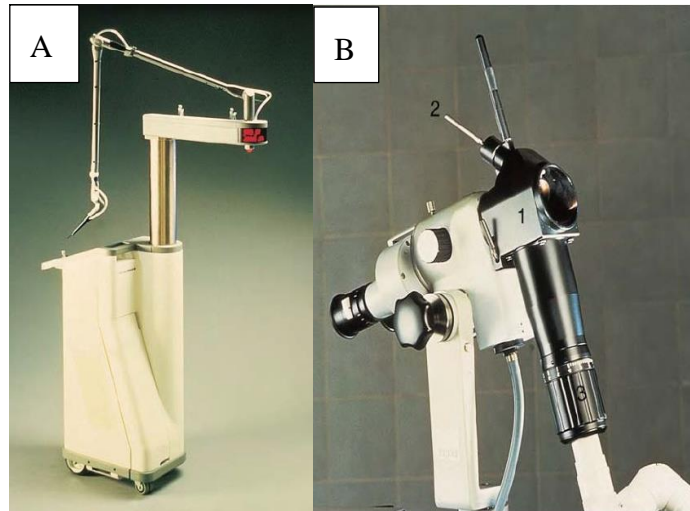


Figure 56 : Appareil de vaporisation au dioxyde de carbone

Machine laser CO2 autonome avec bras articulé qui se connecte à un micromanipulateur qui est attaché au colposcope.

➤ **Procédure :**

Dans la Figure n°57A, une seringue et une aiguille dentaires fines (1) sont utilisées pour l'injection à l'un des quatre sites (positions 12, 3, 6 et 9 heures) autour de l'exocol immédiatement périphérique sur la lésion (2). Environ 4 ml de solution sont injectés. La figure n°57B montre clairement le blanchiment lorsque le fluide est injecté à une profondeur d'environ 5 mm. Une fois que l'analgésique local a été injecté, le réglage approprié est choisi sur l'appareil laser (Figure n°57C). La procédure commence environ 3 à 4 mm du bord de la zone de transformation atypique à la position 6 heures et le faisceau laser se déplace rapidement sur les tissus.

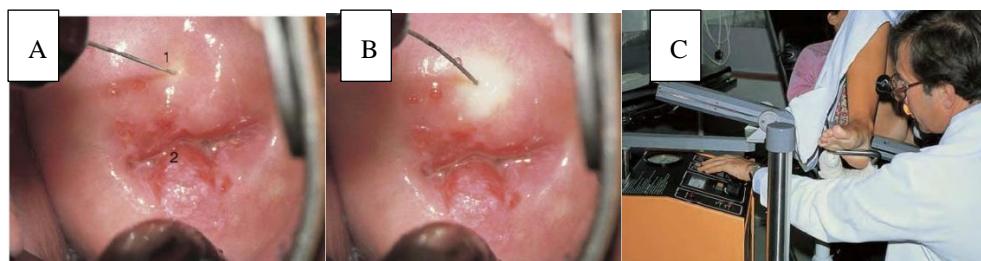


Figure 57 : Procédure de la vaporisation au dioxyde de carbone .

E. Résection à l'anse diathermique :

Dernièrement, Prendiville et al. ont montré qu'en utilisant de grandes boucles de diathermie, une biopsie utile peut être obtenue avec un traitement simultané et complet. Cela présente tous les avantages des autres thérapies conservatrices mini-invasives et l'avantage supplémentaire qu'un grand bloc de matériau peut être obtenu pour une évaluation pathologique. La diathermie en boucle est une méthode très efficace pour éliminer toute la zone de transformation; son acceptabilité par le patient et son taux de morbidité sont faibles. De nombreuses études ont déjà démontré le taux de réussite élevé (95 à 96%) de cette technique. Le taux de récurrence et les lésions résiduelles peuvent être respectivement de 5,0% et 0,6% au cours de la première et de la deuxième année.

➤ Équipement :

Les systèmes disponibles consistent en une installation combinée de coupe et de coagulation (Figure n°58A); cela peut être mélangé pour être utilisé avec un seul appareil, la loupe (Figure °58A, B). Le dispositif consiste en un corps isolé pouvant être inséré dans une pièce à main, très similaire à celui utilisé dans les systèmes de diathermie en salle d'opération standard. Le fil fin et flexible (Figure °58A) nécessite un toucher délicat et une compréhension de la nature tridimensionnelle du bloc à retirer. Après le retrait du spécimen à grande boucle, il reste un défaut (figure °58C); ceci doit être soigneusement cautérisé avec le cautère à tête sphérique (Figure °58B), scellant ainsi tout le défaut.

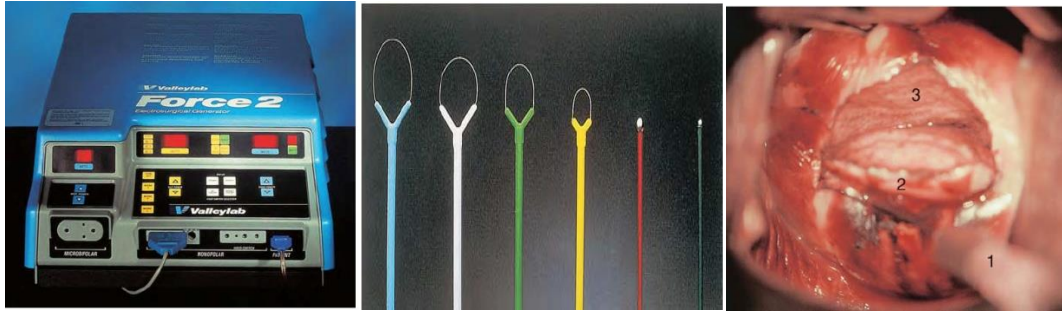


Figure 58 : Équipement pour la résection à l'anse diathermique.

A = Un appareil d'électro diathermique Valley Lab Force 2. Ces machines fournissent une puissance variable pour la coupe et la coagulation; la puissance requise peut être combinée à l'aide d'un simple commutateur manuel. B = Quatre boucles en fil métallique de différentes dimensions avec deux dispositifs à boule de diathermie (Utah Medical Products, Inc.). C = La poignée de diathermie en boucle (1) avec la boucle attachée a enlevé un petit bloc de tissu en forme de cône (2) de la lèvre antérieure du col. La base du cône est à (3).

➤ Technique

Les limites de la lésion sont identifiées et représentent une zone d'épithélium anormal (atypique) (haut grade) dont les limites externes et internes (nouvelle JSC) sont visibles. L'application de l'iode de Lugol présente l'avantage supplémentaire de mieux définir les limites de la lésion, en particulier après l'injection d'un anesthésique local qui provoque parfois des saignements et peut masquer les marges d'acidophile. Un tampon de diathermie isolant est fixé à la cuisse du patiente, une installation d'extraction de fumée est fixée au spéculum et un anesthésique local est injecté dans le col de l'utérus (Figure n°59A). Le bouton «couper» de la pièce à main est appuyé en premier avant de permettre à la boucle de pénétrer dans le col de l'utérus (Figure n°59A). Souvent, le bloc repose sur le col et peut être soulevé avec un petit bâton ou une pince (Figure n°59B). Le traitement terminé laisse un défaut superficiel dans le col de l'utérus avec une surface complètement scellée (Figure n°59C). Pour une hémostase supplémentaire, la solution de Monsel (subsulfate ferrique) peut être appliquée à la base du défaut (Figure n°59D).

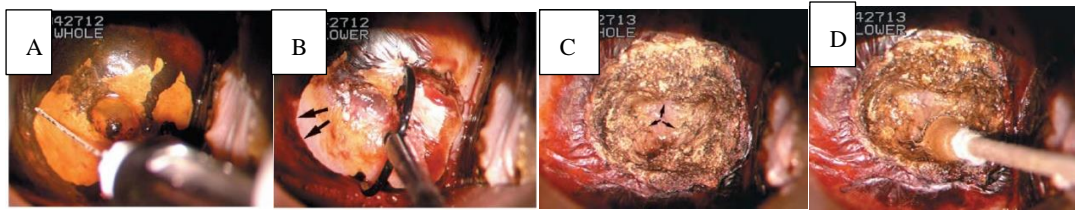


Figure 59 : Résection à l'anse diathermique.

F. Biopsie au cône laser

Le laser CO₂ est excellent non seulement comme instrument de vaporisation, mais également comme dispositif de coupe lente lorsque le spot est réduit à 1 mm ou moins. La possibilité de réduire la taille du point, et donc d'augmenter la puissance (densité de puissance) du faisceau, donne au chirurgien un instrument très précis permettant d'enlever les lésions du col, de la vulve, etc.

➤ Equipment:

Il est important de disposer d'un laser avec une installation à taille de point variable et d'un dispositif d'extraction de fumée approprié. Il est essentiel que le spéculum soit suffisamment léger pour permettre la manipulation du tissu du cône laser et que le faisceau laser ait accès à la surface cervicale. Vous pouvez utiliser une pince Allis fine ou des crochets en peau pour saisir le cône, comme illustré à la figure n°60.



Figure 60 : Le crochet peau multiple

➤ **Technique:**

La patiente est sous colposcopie et l'étendue de la lésion identifiée. Un agent vasopresseur peut être injecté pour réduire la perte de sang au cours de la procédure. Comme avec l'ablation laser standard, la zone de transformation et la lésion sont d'abord circonscrites, laissant une marge de 3 mm autour de toute lésion. Cette coupe est approfondie à environ 3 mm et le bord du bloc conique est saisi avec les crochets cutanés et rétracté vers le bas et latéralement.

G. Résection à l'aiguille de la zone de transformation :

L'excision à l'aiguille de la zone de transformation est une modification de la diathermie en boucle. Un fil-électrode droit en tungstène est utilisé comme un couteau. Une boucle de diathermie est un instrument inflexible d'un diamètre fixe de 1,2 à 2,5 cm. La quantité et la forme du tissu excisé sont déterminées par la taille et la forme de la boucle utilisée. Il n'est pas possible de voir les arêtes de coupe profondes de la boucle, ce qui peut entraîner des maladies résiduelles dans le canal. Les lésions les plus importantes sont généralement éliminées en plusieurs parties ou par biopsie au cône au laser ou au cône à froid. Ces deux procédures sont coûteuses et beaucoup plus risquées que la procédure de l'excision à l'aiguille de la zone de transformation.

➤ **Technique:**

Les préparations de la patiente sont similaires à celles d'une procédure RAD. Cependant, la diathermie à l'aiguille nécessite des réglages de puissance plus faibles pour effectuer les procédures. Ces auteurs utilisent un réglage de coupe de 15 W et de coagulation de 15 W avec le niveau de mélange 1. Le réglage de la puissance devra peut-être être ajusté en fonction du type d'aiguille utilisée. Avec l'unité de diathermie sur le mélange 1 (utilisant à la fois une coupe et une

coagulation), la partie active de l'aiguille est insérée dans le tissu cervical en dehors de la zone de transformation à la position 12 ou 3 heures.

H. Biopsie à cône froid :

Les biopsies à large cônes avaient tendance à traiter le CIN à un «prix», mais le risque de complications de la grossesse était plus élevé; les biopsies à cône plus petites étaient moins traumatisantes, mais avaient tendance à ne pas résoudre le problème fondamental de la CIN. Le but d'une biopsie à cône est de réaliser une combinaison de diagnostic et de prise en charge curative. Le tissu à enlever est la zone de transformation entière avec une extension dans le canal endocervical pour englober la lésion entière.

➤ Technique:

Avec une pince tissulaire, le col de l'utérus est saisi en périphérie de la lésion et abaissé; l'incision exo-cervicale est faite avec une lame de couteau pointue (un coin), circonscrivant complètement la zone de transformation et la lésion (Figure n°61A). En manipulant le cône avec une pince à tissu, une incision verticale est ensuite pratiquée dans le col de l'utérus, inclinée vers la partie supérieure du canal endocervical (Figure n°61B) afin d'enlever un bloc conique de tissu (1) (Figure n°61C).

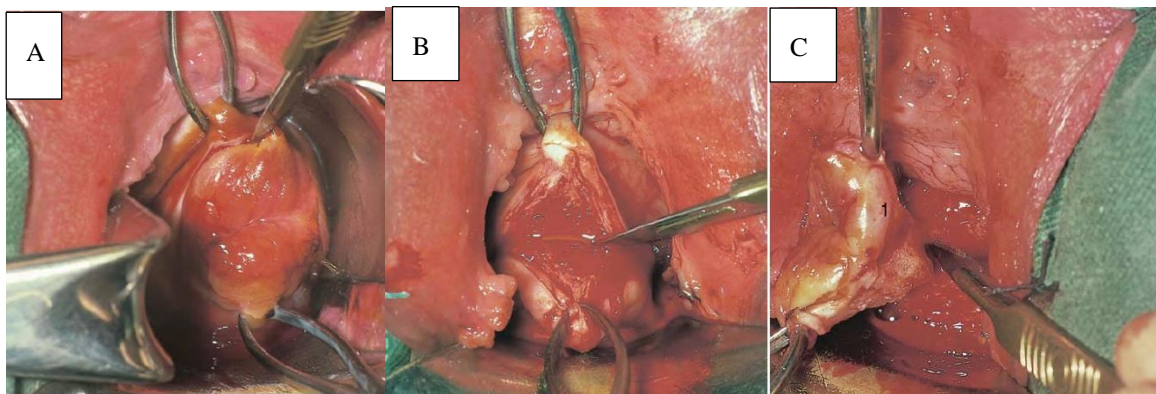


Figure 61 : Réalisation de la biopsie à cône froide.

4. MÉTHODOLOGIE

4.1. Cadre d'étude :

Cette étude s'est déroulée dans toutes les structures de santé du District de Bamako. La ville de Bamako est la capitale et le seul District du Mali situé sur les rives du fleuve Niger, appelé Djoliba. La ville de Bamako est construite dans une cuvette entourée de colline. Elle compte une population de 4 347 997 habitants (2017) pour une superficie de 267km². Elle est divisée en 06 communes qui sont dénommées commune un (1) à commune six (6) dans lesquelles on trouve :

- Cinquante-cinq (55) centres de santé communautaires (CSCCom)
- Six (6) Centres de santé de référence (CSRéf)
- Trois (3) Centres hospitalo-universitaires (CHU) : Gabriel TOURE; Point G et Hôpital du Mali.

4.1.1. Rôle des centres de santé du District de Bamako:

Centres de santé communautaires : Ce sont des centres de santé de base dans la pyramide sanitaire au Mali, ils couvrent leurs quartiers respectifs (aires sanitaires) en dépistage. Dans le cadre de cette étude, leurs rôles étaient de réaliser les tests de dépistage de routine avec des méthodes d'inspection visuelle à l'acide acétique et au Lugol fort (IVA/IVL). Les cas de lésions suspectes étaient référés dans leurs structures sanitaires de haut niveau pour une éventuelle biopsie. Le personnel sanitaire en charge de dépistage était composé de :

- Un (1) médecin DTC ;
- Une (1) sage-femme formée à la technique IVA/IVL ;
- Une (1) aide-soignante pour l'entretien du matériel.

Des relais communautaires pour la mobilisation et la sensibilisation de femmes au dépistage de cancer du col.

Centres de Santé de Référence : Ils sont situés dans les communes dont ils portent les noms. Ces centres ont été créés avec un plateau minimum pour assurer les activités courantes. Pour mieux répondre aux besoins de la population en matière de santé, ils ont été érigés en CSRéf. Actuellement, ils ont une très forte affluence et comprennent plusieurs services dont celui de Gynécologie-obstétrique qui a en charge l'organisation, la réalisation de l'activité de dépistage et le traitement des lésions dans la stratégie « dépister-traiter ». Ils reçoivent aussi les cas lésions suspectes référés des CSCCom. Dans le cadre de cette étude, le personnel s'occupant de cette activité de dépistage comprenait pour chaque centre:

- Un (1) gynécologue-obstétricien ;
- Deux (2) sages-femmes formées à la technique IVA/IVL ;
- Une (1) aide-soignante pour l'entretien du matériel ;
- Un étudiant en année de thèse chargé de collecter et saisir les données de dépistage.

CHU Gabriel Touré, Point G et hôpital du Mali: Ils comprennent plusieurs services, l'unité de consultations externes du service de gynéco-obstétrique, assure l'organisation du dépistage, les traitements et les suivis des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Dans le cadre de cette étude, c'est le service de gynécologie – obstétrique des trois hôpitaux qui assuraient le dépistage du cancer du col utérin. La prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin était assurée par le CHU Gabriel Touré. Dans ces centres le personnel en charge des activités du dépistage était composé :

- Un Professeur coordinateur des activités du dépistage du cancer du col des tous les centres ;

- Deux (2) gynécologues – obstétriciens ;
- Deux (2) sages-femmes formées à la technique IVA/IVL ;
- Une (1) aide-soignante pour l’entretien du matériel ;
- Un étudiant en année de thèse chargé de collecter et saisir les données de dépistage.

Le service de l’anatomie pathologique se trouve dans l’enceinte de l’hôpital Point G. Il recevait les pièces opératoires et les biopsies réalisées au cours du dépistage du cancer du col. Les comptes rendus anatomopathologiques étaient conservés et les résultats étaient enregistrés dans le registre des cancers. Dans ce centre, le personnel est composé de :

- Deux Professeurs;
- Un maître-assistant spécialiste en anatomie pathologique et des techniciens.

Une réunion mensuelle était réalisée le dernier jeudi de chaque mois entre les différents centres de dépistage au CHU Gabriel Touré, et ce, afin de mieux coordonner les activités.

4.2. Période de l’étude :

Notre étude s’est déroulée du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017, soit une période de 8 ans. L’étude est divisée en deux parties où la période du 1^{er} janvier 2010 au 30 juin 2016 couvre la période avant la campagne de dépistage gratuit du cancer du col « week-end 70 » et la période du 26 juillet 2016 au 31 décembre couvre la période de la campagne de dépistage gratuit « week-end 70 ».

4.3. Type d’étude :

Il s’agissait d’une étude transversale et prospective.

4.4. Population de l'étude :

Toutes les femmes venues pour le dépistage du cancer du col de l'utérus ou les femmes venues en consultation gynécologique.

4.4.1. Critères d'inclusion :

- Toutes les femmes sexuellement actives.
- Femmes acceptant de participer au dépistage.

4.4.2. Critères de non inclusion :

- Femmes n'ayant jamais eu des rapports sexuels ;
- Femmes ayant subi une hystérectomie totale ;
- Femmes qui ont refusées le test de dépistage.

4.5. Organisation des activités du dépistage du cancer du col utérin :

Matériel de travail

- une table d'examen avec étrières ;
- une source lumineuse de bonne qualité pouvant aisément être dirigée vers le col;
- des spéculums stériles ;
- des gants non stériles et stériles ;
- un colposcope avec un ordinateur ;
- des écouvillons de coton ;
- des pinces portes coton ;
- des pinces à biopsie du col ;
- des pinces en cœur (polype) ;
- des pinces de POZZY ;
- canules de NOVAK pour le curetage endocervical ;
- un haricot ;

- gaz de protoxyde d'azote;
- des cupules ;
- cryodes ;
- L'anse de résection ;
- L'anse de coagulation ;
- une solution d'acide acétique fraîchement préparée à 5% ;
- une solution de Lugol ;
- des flacons pour les biopsies du col ;
- du formol à 10% ;
- un sac poubelle pour y jeter les écouvillons contaminés ;
- une solution de décontamination pour mettre les matériels souillés ;
- un appareil de cryothérapie ;
- un appareil de résection (appareil de résection).

4.5.1. Déroulement du travail :

Le dépistage de cancer du col utérin est une activité de routine dans tous les centres de santé. Entre 2016 et 2017, une campagne de dépistage gratuit du cancer du col utérin intitulée « Week-end 70 » a été organisée en complément des activités de routine dans le District de Bamako incluant les vendredis et samedis au jour de dépistage. Au total dix-huit (18) centres de santé communautaires ; six (6) centre de santé de référence et trois (3) hôpitaux de district ont participé à la campagne de dépistage « Week-end 70 » avec la même organisation de dépistage que les activités de routine. Dans certains centres de la commune I et IV, il y'avait des relais communautaires et des crieurs publics pour la mobilisation et sensibilisation de la population à faire dépistage de cancer du col utérin. La société civile, les leaders religieux, et les médias de large portée (radios, télévisions etc..) à travers des émissions et spots publicitaires ont aussi contribué à la sensibilisation pour le dépistage du cancer

du col. Les messages téléphoniques, banderoles, dépliants, des affiches publicitaires etc., ont été largement diffusés avec comme slogan « **je veux éviter le cancer du col, j'adhère au dépistage** ».

Les patientes âgées de vingt ans (20 ans) et plus qui se présentaient dans les différents centres de dépistage étaient soumises au test IVA/IVL pour réaliser le dépistage du cancer du col utérin. Les cas de lésions suspectés dans les CSCCom étaient référés aux CSRéf qui les recouvrent, pour une éventuelle biopsie. Les cols significativement positifs aux tests visuels ont fait l'objet d'une biopsie. Les fragments de biopsie ont été immédiatement fixés au formol à 10%, puis traités et colorés selon les techniques d'histopathologie de routine. La lecture a été faite au microscope optique par un anatomo-pathologiste.

4.5.2. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :

Dans certains CSRéf et les hôpitaux, les lésions précancéreuses de bas grade étaient traitées sur place par cryothérapie après biopsie ou par stratégie « dépister-traiter » (anomalies cellulaires observées à l'IVA/IVL) ou par une surveillance simple avec des antibiotiques et des ovules.

Les cas de lésions précancéreuses de haut grade et cancéreuses diagnostiqués aux CSRéf étaient référés au CHU Gabriel Touré, pour la réalisation de la colposcopie puis du traitement (Cryothérapie, résection à l'anse diathermique (RAD), chirurgie, Radio-chimiothérapie et soins médicaux simples) en fonction du stade de la maladie et soins disponibles. Ainsi, les femmes ayant des lésions précancéreuses de bas grade (CIN1, condylome plan, cervicite à HPV) et les anomalies cellulaires observées aux tests IVA/IVL dans le cadre de l'approche « dépister- traiter » ont été traitées par cryothérapie. La résection à l'anse diathermique a été utilisée pour le traitement des lésions précancéreuses de haut grade (CIN2, CIN3 et CIS) et exceptionnellement dans certains cas les lésions

précancéreuses de bas grade si la femme vient de l'intérieur du pays d'où elle ne pourra pas revenir pour son suivi. L'hystérectomie a été réalisée chez les femmes porteuses des lésions précancéreuses de bas et haut grade en période pré ou post ménopausique ne désirant plus conserver leurs utérus. La chirurgie de WERTHEIM a été pratiquée pour le traitement des cancers invasifs aux stades de début c'est-à-dire stade I à IIb clinique; alors que les stades avancés ont été directement envoyés à la radio-chimiothérapie et les patientes venues en état cachexique (c'est-à-dire leurs états ne permettent pas de faire la radio-chimiothérapie et la chirurgie carcinologique) ont bénéficiées des soins médicaux simples. La colposcopie, le traitement et la surveillance des cas de lésions précancéreuses référés ont été faits tous les vendredis au CHU Gabriel Touré par un médecin gynécologue.

❖ **Suivi des patientes :**

Les patientes traitées ont été revues à 1 mois plus tard, puis à 3 mois, à 6 mois et à un an pour la surveillance des lésions précancéreuses. Les lésions cancéreuses étaient suivies au service de radiothérapie. Les tests HPV ont été réalisés à 3 mois après traitement effectué, pour la surveillance de guérison des lésions précancéreuses; pour celles qui avaient des moyens financiers.

4.6. Collecte et analyse des données :

Dans chacun des centres, une fiche de dépistage du cancer du col utérin était complétée. Les informations recueillies étaient les caractéristiques sociodémographiques (âge, situation matrimoniale, etc.) les caractéristiques obstétricales (gestité, etc.) et les informations sur le traitement de même que le suivi des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin (tableau n°7). Les fiches de dépistage de chaque centre ont été saisies sur le logiciel Access 2010, SPSS (version 12.0 ; 16.0 et 20.0) par les étudiants en année de thèse de médecine. D'autres supports ont été utilisés notamment, les dossiers médicaux des

patientes. Ces saisies étaient supervisées par un étudiant DES senior et par le directeur de thèse. L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel SAS 9.4. Les caractéristiques sociodémographiques ont été analysées en utilisant des statistiques descriptives, moyennes, médianes et pourcentage selon le type de variable. Le test de khi deux a été utilisé pour comparer les fréquences des variables catégorielles. Les facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses ont été identifiés en utilisant un modèle de régression logistique. Les Odd (OR) et les intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) ont été estimés. L'analyse de Kaplan Meier a été utilisée pour estimer les courbes de survie. La valeur seuil de significativité était de 5%.

Tableau 7 : Définition des variables étudiées.

Variable	Type	Échelle de mesure	Technique de collecte
Age	Quantitative discontinue	Année à partir du dernier anniversaire	Lecture
Statut matrimonial	Qualitative nominative	1=mariée 2=célibataire 3=Ne sait pas (veuve, divorcée)	
Type de visite	Qualitative nominative	1= Dépistage 2= référée, 3= effets secondaires	
Adresse	Qualitative nominative	Exemple= Lafiabougou	
Gestité	Quantitative discontinue	Nombre total de grossesse	Lecture
Jonction visible	Qualitative catégorielle	1=complètement 2= partiellement 3= pas du tout	Examen physique
Contraception	Logique	1=où 2=non	Lecture
Partenaire Polygame	Logique	1= oui 2= non	Lecture
DDR	Quantitative discontinue	Date des dernières règles en mois	Lecture
Biopsies	Logique	1= oui 2= non	Examen
Résultat IVA	Qualitative nominative	0=non effectué 1=négatif 2=positif 3= suspicion de cancer	
Résultat IVL	Qualitative nominative	0=non effectué 1=négatif 2=positif 3= suspicion de cancer	Examen

Variable	Type	Échelle de mesure	Technique de collecte
Colposcopie	Qualitative nominative	0=non effectué 1=normal 2= inflammation 3= CIN1/HPV 4= CIN2-3 5= Carcinome 6= non concluant	Examen
Histologie	Qualitative nominative	0=non disponible 1=normal 2=inflammation 3= atypie/CIN1/HPV 4= CIN2 5 = CIN3+ 6= Carcinome épidermoïde 7= Adénocarcinome, 8= Non concluant	Examen
Action effectuée	Qualitative nominative	1= rassuré/conseil 2= cryothérapie 3= RAD 4= électro cautérisation 5= orienter vers hôpital ;6= hystérectomie ; 7= Wertheim ; 8= Radio-chimiothérapie ; 9= soins médicaux simples	Examen
Test HPV	Qualitative nominative	1= Non fait, 2=Haut risque, 3= autres HPV, 4=Négative	Examen
Suivi	Qualitative nominative	1=Guérison, 2 =persistance	Examen
Stade	Qualitative nominative	1=stade IA, 2= Stade IB, 3=Stade IIA, 4= Stade IIB, 5=Stade IIIA, 6=Stade IIIB, 7= Stade IV	Examen
Survie	Qualitative nominative	1= Vivante, 2= Décès avant 1 an, 3=décès entre 1-5 ans, 5= décès après 5 ans	Suivi

❖ Définition opératoire :

La définition de certains concepts est utile pour cette étude.

- **Lésions précancéreuses du col : ou néoplasie intraépithéliale CIN, ou dysplasie** : Les états précancéreux du col sont l'ensemble des pathologies à potentiels malins du col de l'utérus
- **La néoplasie intraépithéliale** (néoplasie intra-cervicale CIN) : elle est caractérisée par des cellules atypiques se développant à partir de la jonction cylindro-malpighienne et de la zone de transformation anormale.
- **Dysplasie légère ou lésion de bas grade** : Lorsque l'épithélium malpighien est atteint sur son tiers inférieur.
- **Dysplasie de haut grade** : Lorsque l'épithélium malpighien est atteint sur son deux tiers inférieur ou sur toute sa hauteur.
- **Carcinome in situ** : Lorsque tout l'épithélium malpighien est atteint sans dépasser la membrane basale.
- **Cancer invasif du col utérin** : Lorsque l'envahissement de l'épithélium malpighien a dépassé la membrane basale.
- **La gestité** : c'est le nombre de grossesse au cours de vie.
 - **Primigestes** : les femmes qui sont à leur première grossesse.
 - **Multigestes** : les femmes qui ont fait entre deux et six grossesses.
 - **Grandes multigestes** : les femmes qui ont fait plus de six grossesses
- **Age élevé** : toute gestante dont l'âge est supérieur ou égal à 35 ans.
- **Suivi** : ensemble d'opérations consistant à suivre et à contrôler un processus pour parvenir dans les meilleures conditions au résultat recherché.
- **Survie** : le fait de survivre, de continuer à vivre à une maladie

4.7. Suivi et évaluation :

Un gynécologue et la sage-femme maitresse chargée de dépistage dans chaque centre de santé de référence ont effectué des supervisions trimestrielles

dans tous les CSCom relevant de leurs CSRéf, pour contrôler et évaluer les agents prestataires du dépistage. Les sages-femmes des CSCom ont bénéficié plusieurs des formations dans leur CSRéf, ceci dans le but de renforcer leurs capacités en dépistage du cancer du col utérin. Cette stratégie a été renforcée au cours de la campagne « week-end 70 » par la mise en place d'une équipe de supervision dirigée par un professeur en gynécologie coordinateur du dépistage, un professeur en anatomo-pathologie, un maître-assistant en gynécologie et observatrice externe (orange-Mali) ; qui faisaient le tour hebdomadaire de tous les centres de santé impliqués dans la campagne. L'objectif étant de s'assurer du bon déroulement de la campagne en termes d'organisation et de contrôle de la qualité du dépistage.

4.8. Aspects éthiques :

Ce travail est purement scientifique et concerne le secteur de la santé maternelle notamment le dépistage du cancer du col de l'utérus. Aucune femme n'a été nominalement citée dans ce travail, garant du secret médical. Ainsi, en aucun cas il n'est possible d'identifier une femme à travers ce travail.

5. RÉSULTATS

5.1. Description générale de l'échantillon :

Du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2017, il a été dépisté dans le District de Bamako 203 308 femmes. Quel que soit le lieu de dépistage dans le District de Bamako, le nombre de femmes résidant dans le District de Bamako qui ont bénéficié de dépistage du cancer du col de l'utérus était de 182 741 (89,9%). Parmi ces femmes, 121 904 femmes avaient une fiche de dépistage bien complétée pour l'ensemble des variables. Ce sont ces cas qui ont permis l'analyse au niveau individuel. Le nombre total des lésions était de 4317 cas dont 3063 cas de lésions précancéreuses, soit 1,5% des femmes en bonne santé apparente (3063/202 504) et 1254 cas de lésions cancéreuses, soit 0,6 % (1254 /203 308) des femmes admises dans les structures pour le dépistage. Le nombre de femmes présentant une lésion et qui ont été prises en charge était 4152 (96,2%).

5.2. Profil des femmes de l'étude :

❖ Âge :

L'âge moyen des femmes était de 34,2 ans avec des extrêmes allant de 14 ans à 100 ans. Les tranches d'âge de 20 – 24 ans, 25 – 29 ans, 30 – 34 ans et 35 – 39 ans étaient les plus représentées (Figure n°62). Les femmes âgées de 65 ans et plus étaient les moins représentées. Nous remarquons sur la Figure n°63 un taux élevé de couverture chez les femmes de 25 – 49 ans où le taux de couverture en dépistage est supérieur ou égal à 30%. Les taux de couverture en dépistage les plus faibles ont été observés chez les femmes de moins de 20 ans de même que chez les femmes de 65 ans et plus (taux < 10%). Enfin, nous remarquons sur la Figure n°64 que c'est en 2016 et 2017 que plus de femmes ont

été dépistées pour le cancer du col utérin dans les mêmes tranches d'âge cités ci-dessus.

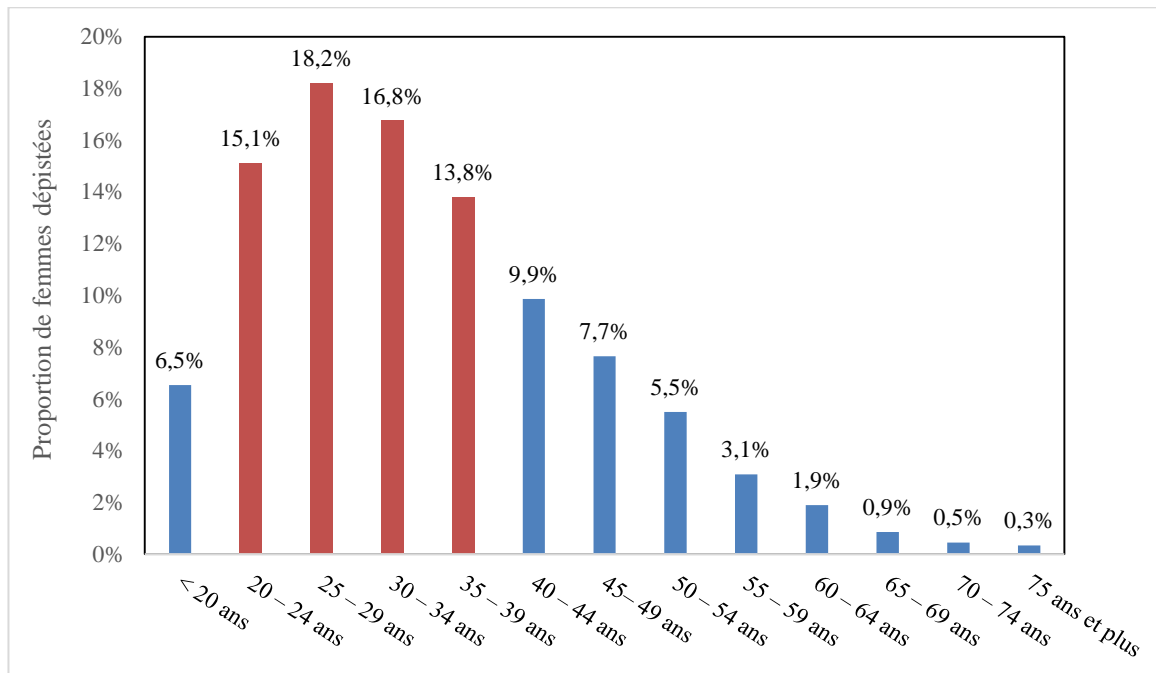


Figure 62 : Répartition des femmes selon les tranches d'âge.

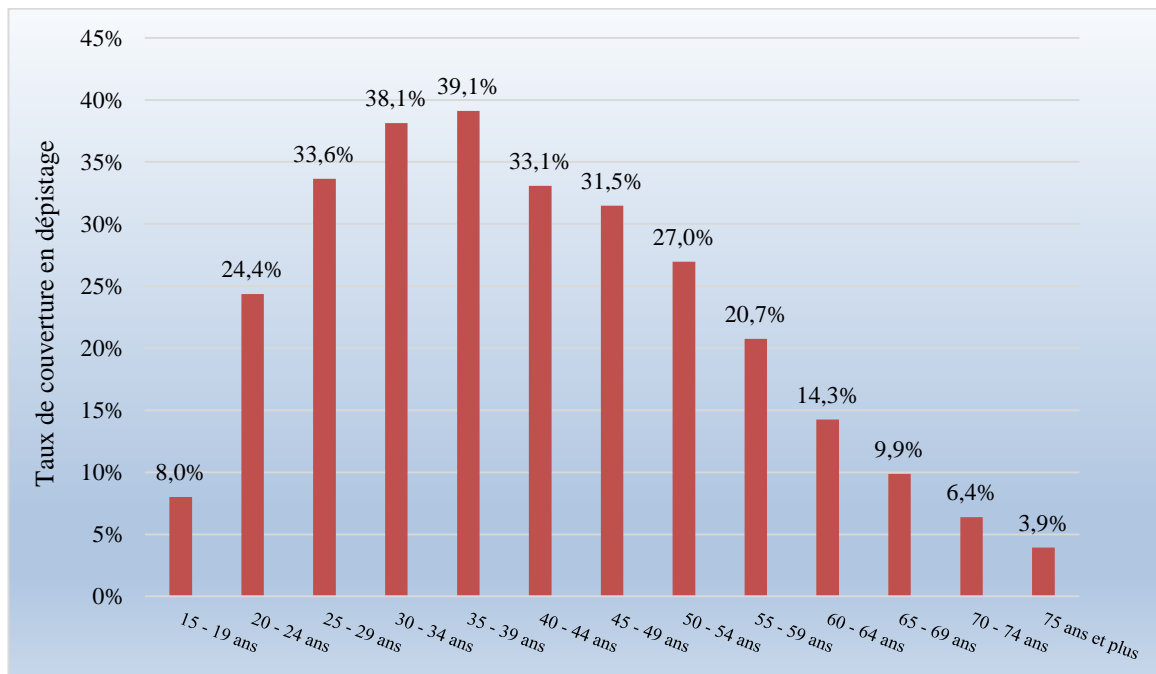


Figure 63 : Couverture en dépistage du cancer du col utérin en fonction des tranches d'âge.

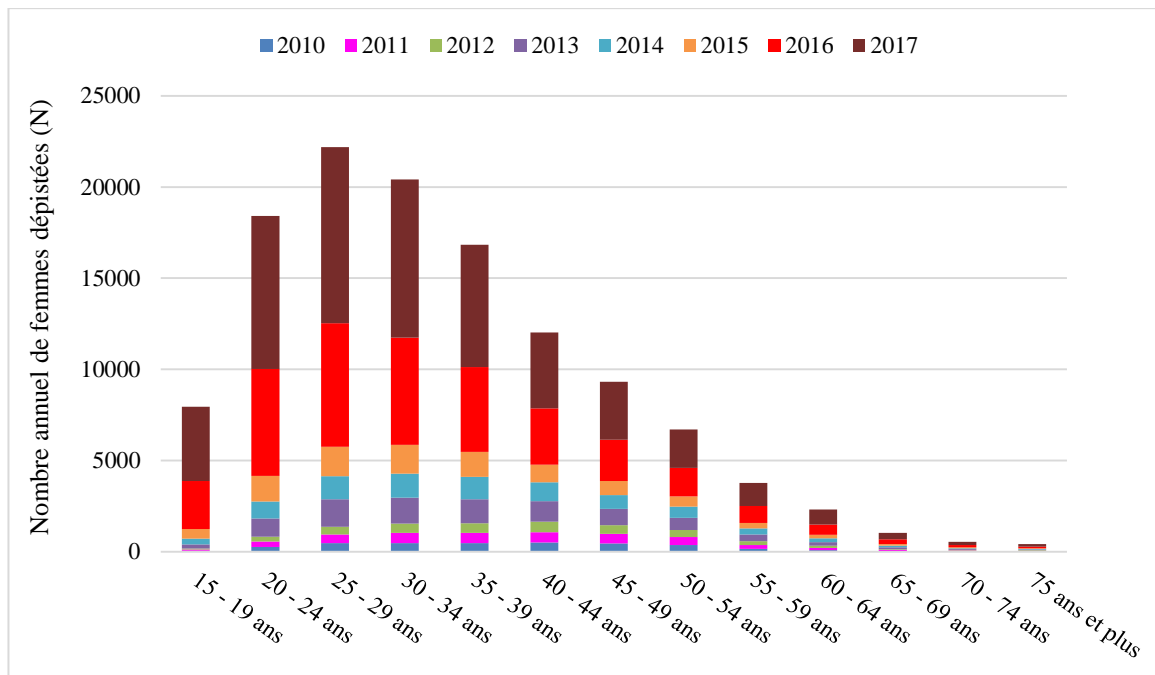


Figure 64 : Répartition annuelle des femmes dépistées en fonction des tranches d'âge.

❖ Régime matrimonial :

Nous remarquons sur la Figure n°65 que 34,2% des femmes de notre étude étaient dans un régime monogamique et un tiers vivait seule.

❖ Utilisation des moyens de contraception :

Seulement 24% des femmes de l'étude déclaraient avoir utilisé une méthode contraceptive au moins une fois au cours de leur vie (Figure n°66).

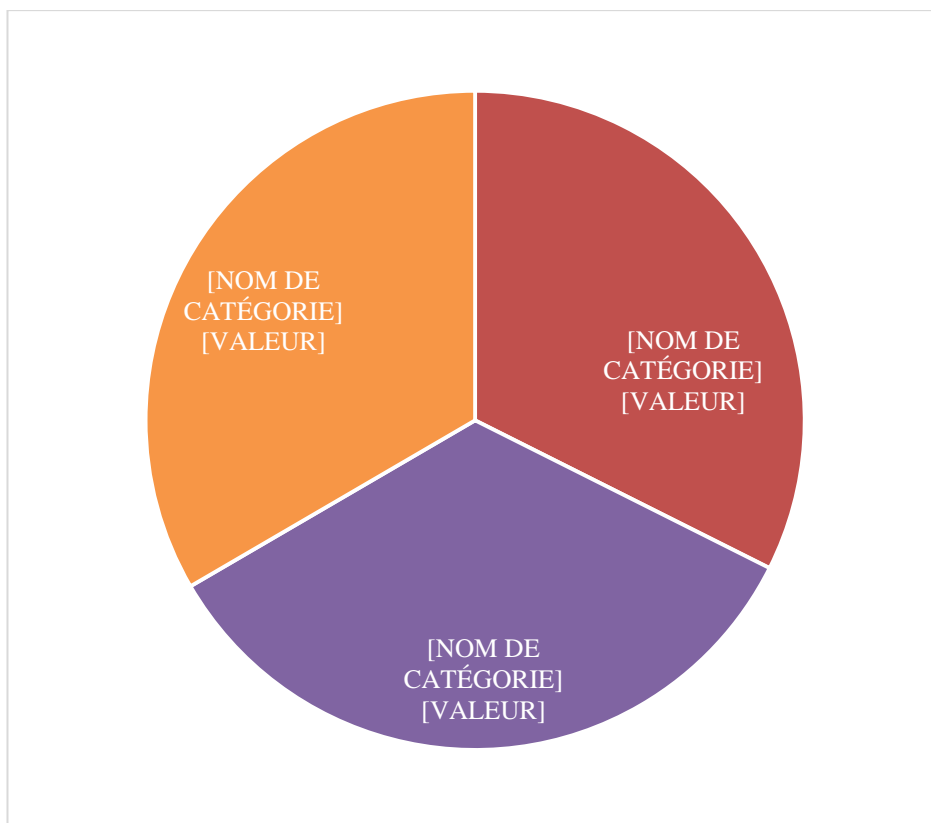


Figure 65 : Répartition des femmes selon le régime matrimonial.

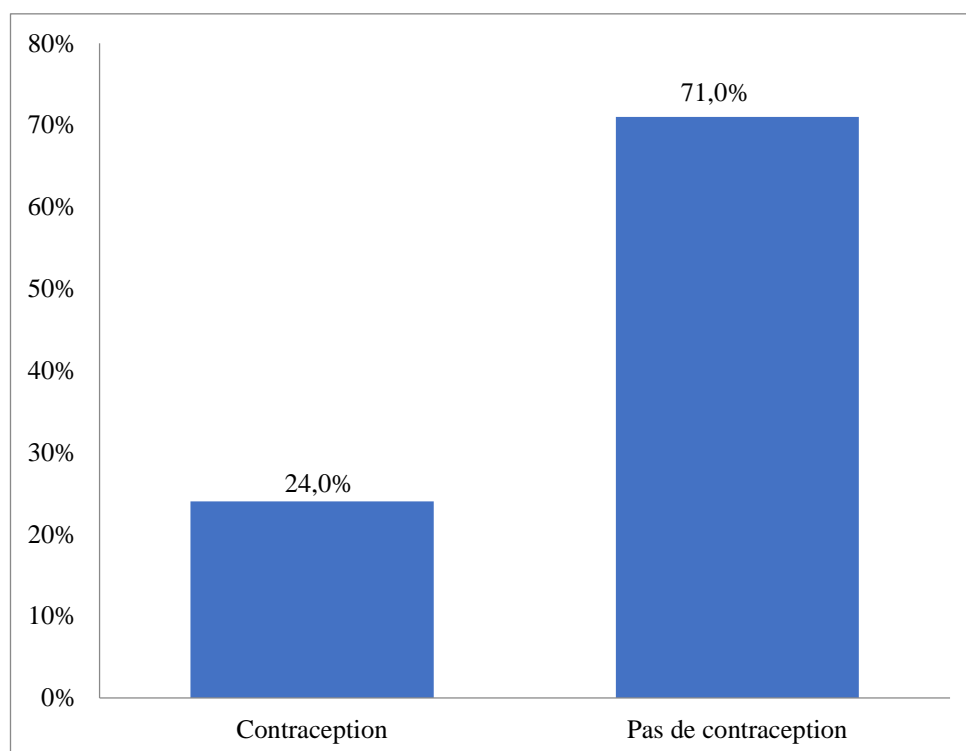


Figure 66 : Répartition des femmes selon l'utilisation d'une méthode contraceptive.

❖ La gestité :

Nous observons sur la Figure n°67 que les femmes paucigestes et les multigestes étaient les plus représentées, avec respectivement une proportion de 31,2% et 29,1%.

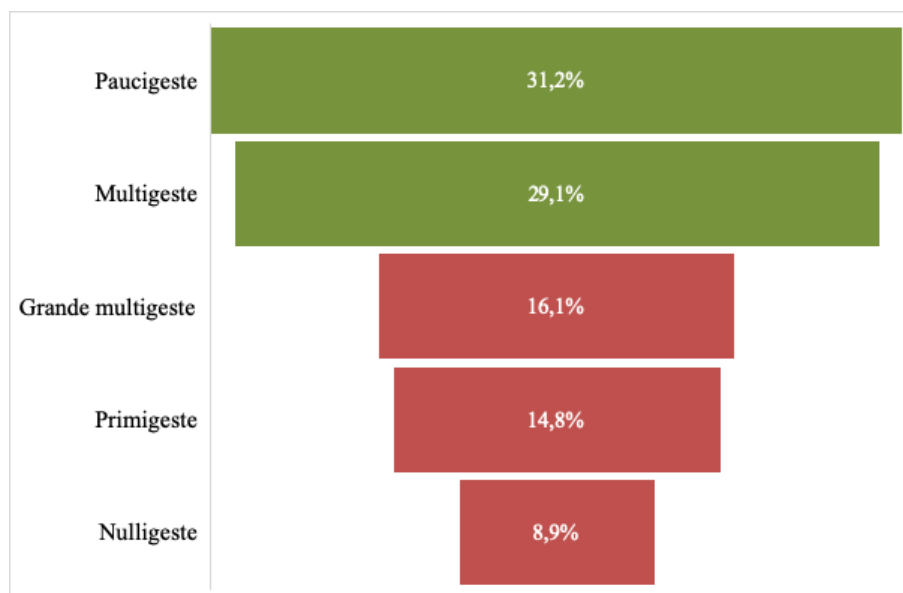


Figure 67 : Diagramme en entonnoir de la répartition des femmes selon la gestité.

*20419 valeurs manquantes.

5.3. Dépistage du cancer du col de l'utérus :

5.3.1. Nombre annuel de femmes dépistées :

Nous observons sur la Figure n°68 qu'avant 2012, le nombre annuel de femmes dépistées était inférieur à 4 000. Entre 2013 à 2015, ce nombre a doublé. À partir de 2016, soit la période couverte par la campagne de dépistage gratuit du cancer du col utérin « week-end 70 », le nombre annuel de femmes dépistées a passé de 9442 en 2015 pour atteindre 34 625 femmes en 2016. Enfin,

en 2017, le nombre de femmes dépistées a atteint un pic maximal de 49 757 femmes.

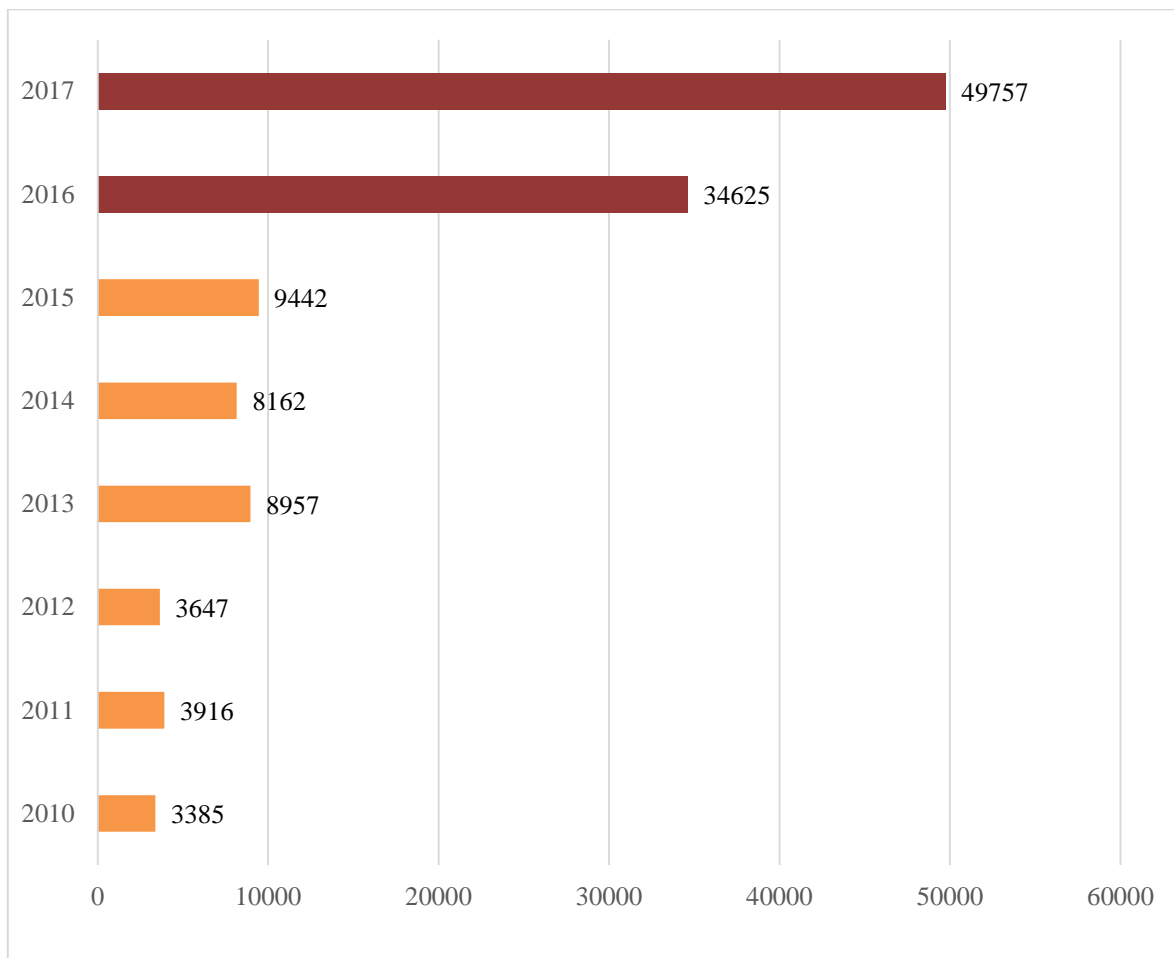


Figure 68 : Nombre annuel de femmes dépistées pour le cancer du col utérin.

*13 valeurs manquantes.

5.3.2. Dépistage du cancer du col utérin par IVA/IVL :

Les tableaux n°8 et 9 présentent les résultats des tests IVA et IVL. La prévalence des anomalies cellulaires détectées par l'IVA était de 5,2% (6304/120845) et celles détectées par l'IVL était de 5,8% (7608/120785). Dans 6,4% des cas, au moins un des deux tests était positif à l'IVA ou à l'IVL. Les cas de suspicion de cancer ne sont pas inclus dans le calcul de la prévalence, puisque ce sont des diagnostics et non du dépistage.

Tableau 8 : Résultats du test IVA

Résultat du test	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Négatif	114541	94,0
Positif	6304	5,2
Suspicion du cancer	962	0,8
Total	121807	100

* 177 valeurs manquantes.

Tableau 9 : Résultats du test IVL

Résultat du test	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Négatif	113768	93,4
Positif	7017	5,8
Suspicion du cancer	961	0,8
Total	121746	100

* 238 valeurs manquantes.

5.3.3. Confirmation histologique :

Durant la période de l'étude, 7805 biopsies ont été réalisées, soit 6,4% des femmes dépistées. C'est en 2016 et 2017 que plus de biopsies ont été réalisées (Figure n°69).

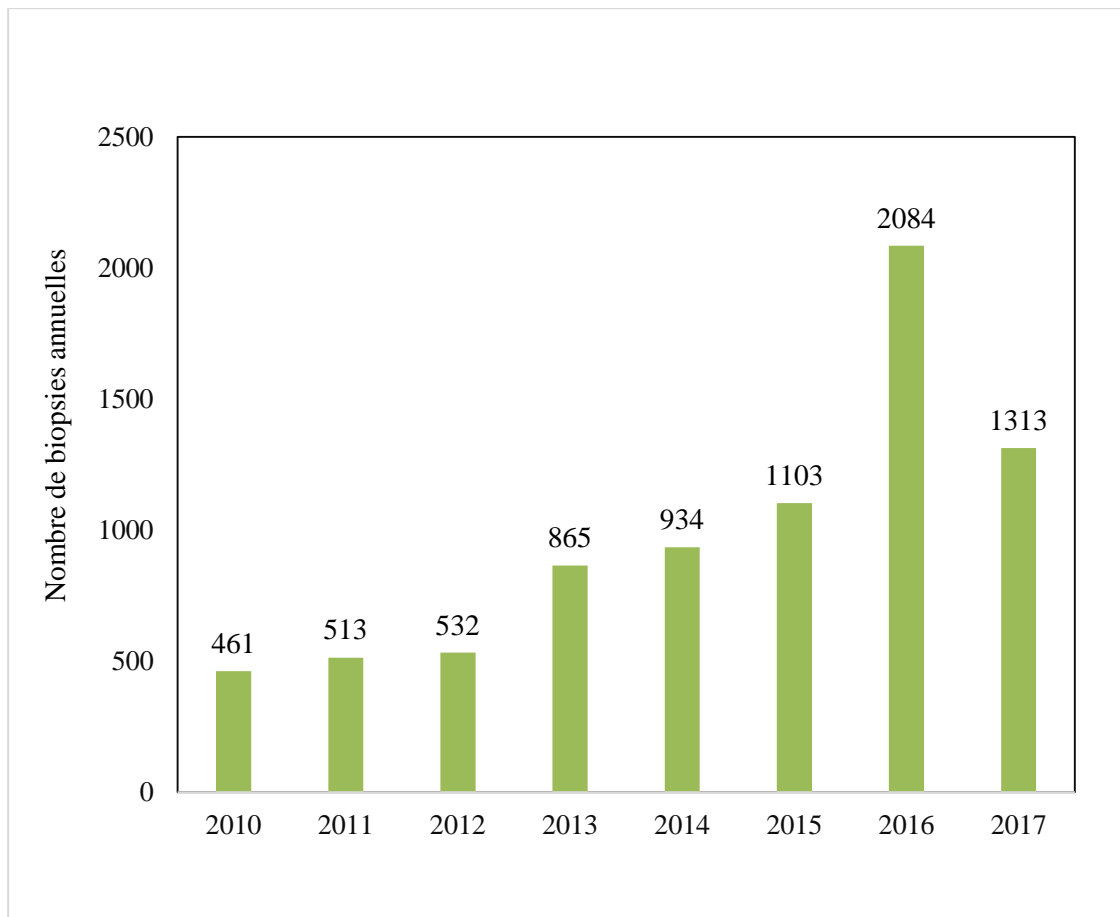


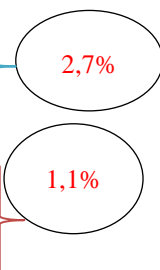
Figure 69 : Nombre de biopsies annuelles.

❖ **Résultats histologiques :**

La prévalence des lésions précancéreuses confirmée par l’histologie était de 2,7% et celle des lésions cancéreuses était de 1,1% (Tableau n°10).

Tableau 10 : Résultats de l’histologie.

Résultats du test	Effectifs (N) *	Fréquence (%)
Normal	116917	96,2%
CIN1/infection HPV	2202	1,8%
CIN2	833	0,7%
CIN3	250	0,2%
Carcinome épidermoïde	1195	1,0%
Adénocarcinome	94	0,1%



5.3.4. Évolution de la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses :

La Figure n°70 montre la prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses sur une période de 8 ans. Nous constatons une augmentation exponentielle jusqu’en 2016 de la prévalence de tous les types de lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Ensuite, une diminution des prévalences est constatée en 2017.

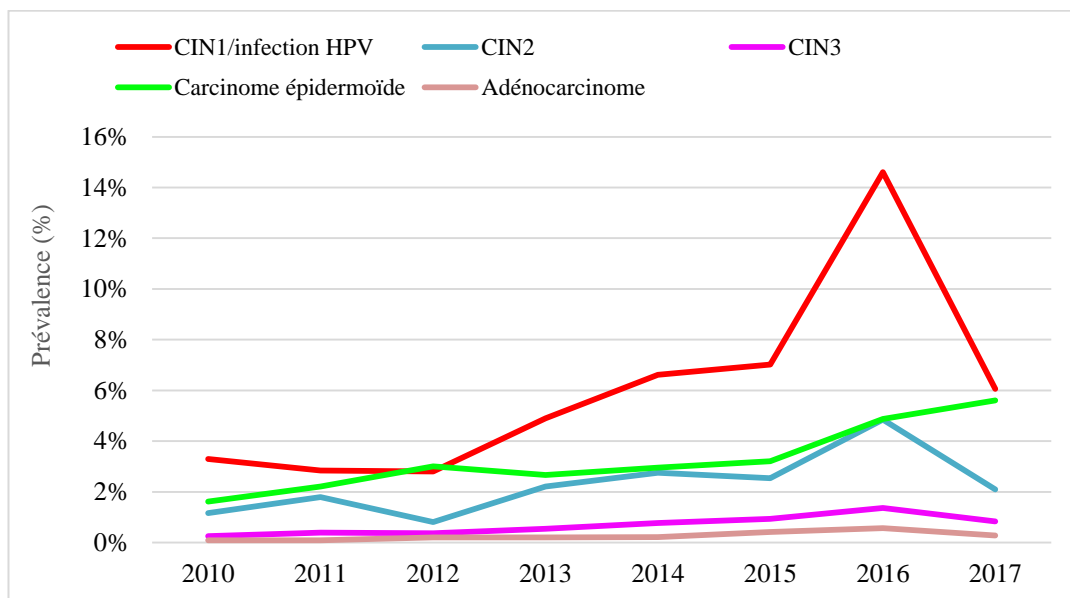


Figure 70 : Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

5.3.5. Âge moyen des femmes avec lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :

Sur la Figure n°71, nous remarquons que la gravité de lésions augmente avec l'augmentation de l'âge de la femme. Ainsi, les lésions de bas grade sont détectées chez les femmes plus jeunes, soit 38,3 ans, alors que celles de haut grade sont retrouvées chez les femmes ayant un âge moyen de 41,8 ans. L'âge moyen des femmes avec un carcinome épidermoïde et un adénocarcinome était respectivement de 50,8 ans et 54,64 ans.

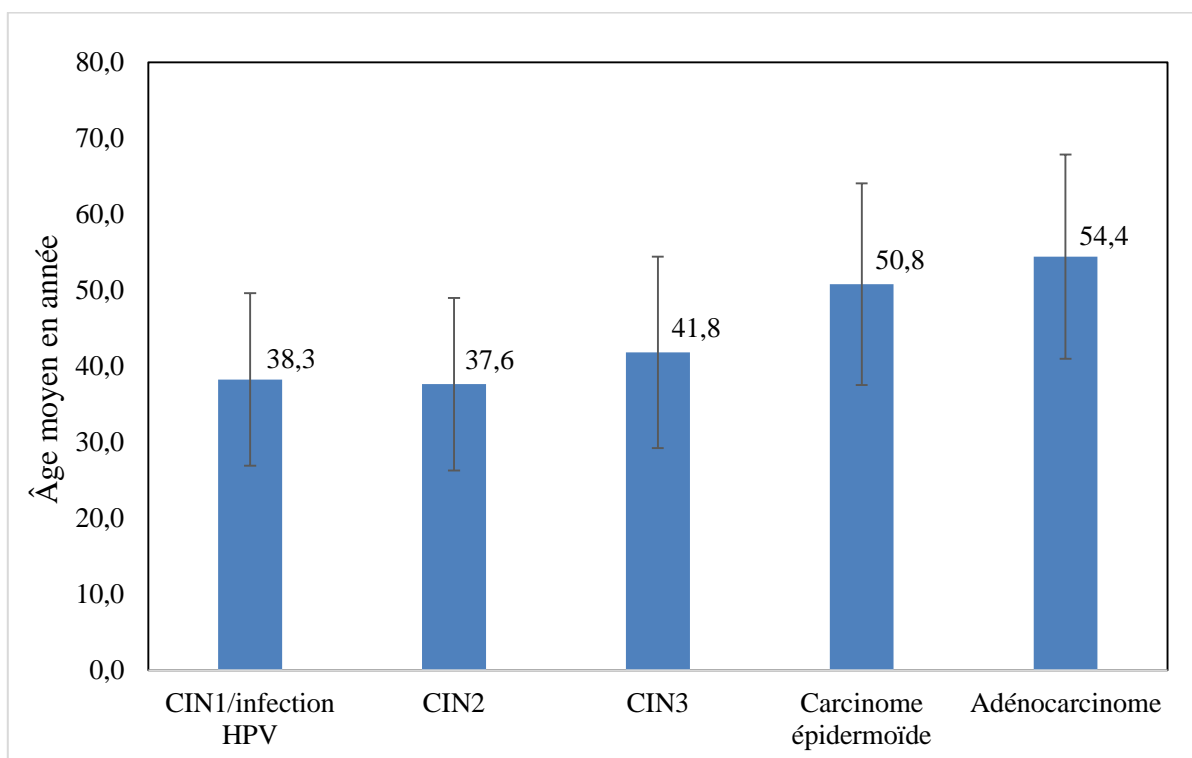


Figure 71 : Âge moyen des femmes au moment de détection des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

5.3.6. Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon les tranches d'âge :

La fréquence des lésions selon la tranche d'âge est représentée sur la Figure N°72 ci-dessous. Sur cette figure, nous avons constaté que la fréquence des

lésions précancéreuses diminue avec l'âge, tandis que celle des lésions cancéreuses augmentait avec l'âge; avec un pic pour les lésions précancéreuses chez femmes de moins de 25 ans et pour les lésions cancéreuses chez les femmes de plus de 65 ans. Ces différences étaient statistiquement significatives selon le test Khi-carré de Pearson ($P < 0,0001$).

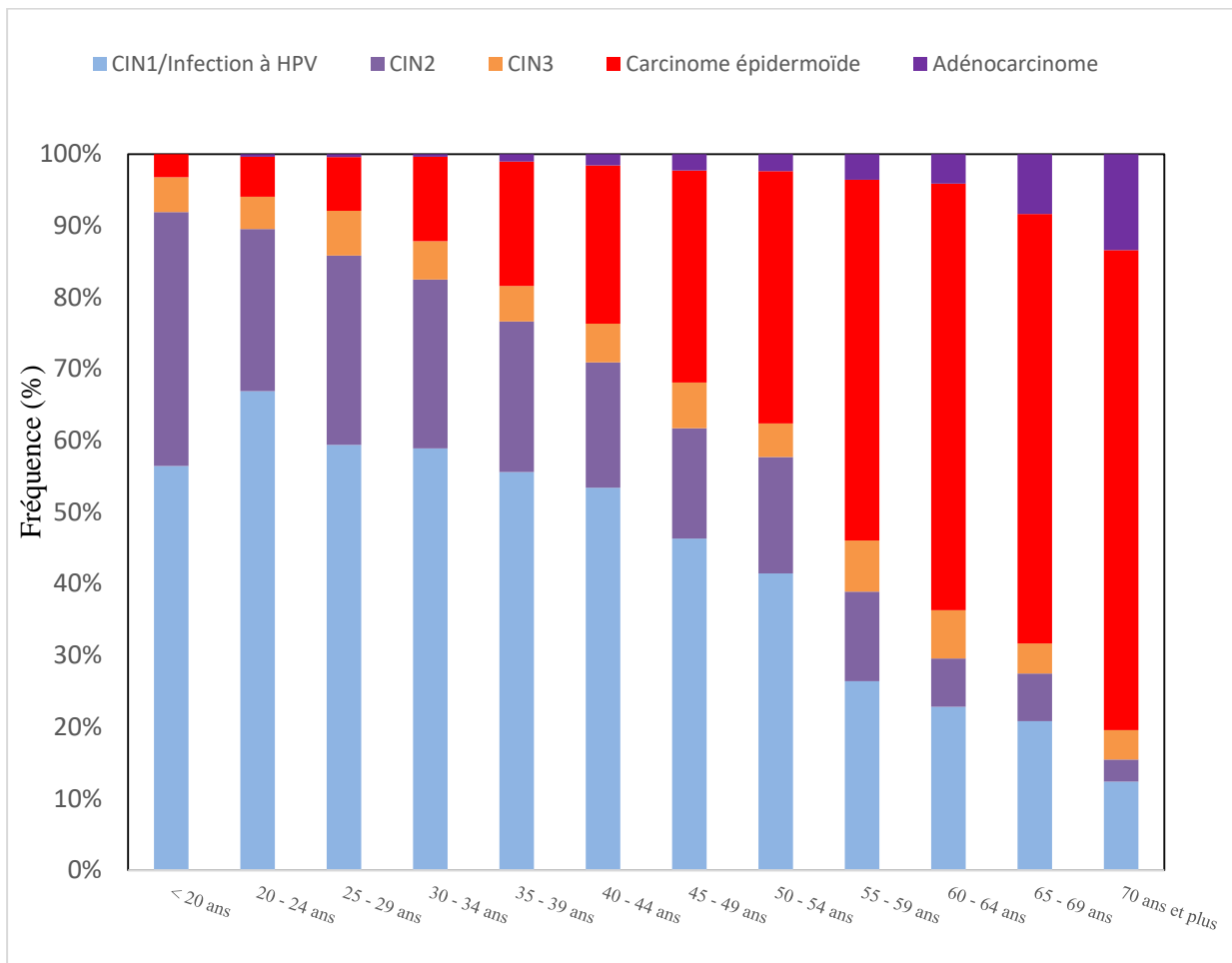


Figure 72 : Prévalence des lésions selon la tranche d'âge.

5.3.7. Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité d'âge :

Sur la Figure n°73, nous remarquons quel que soit le type de lésions malpighiennes, les multigestes sont les plus représentées avec des fréquences d'environ 50% au moins. Par contre, la fréquence de grandes multigestes est

significativement plus élevée parmi les lésions cancéreuses comparées aux lésions précancéreuses. Ces différences étaient statistiquement significatives selon le test Khi-carré de Pearson ($P < 0,0001$).

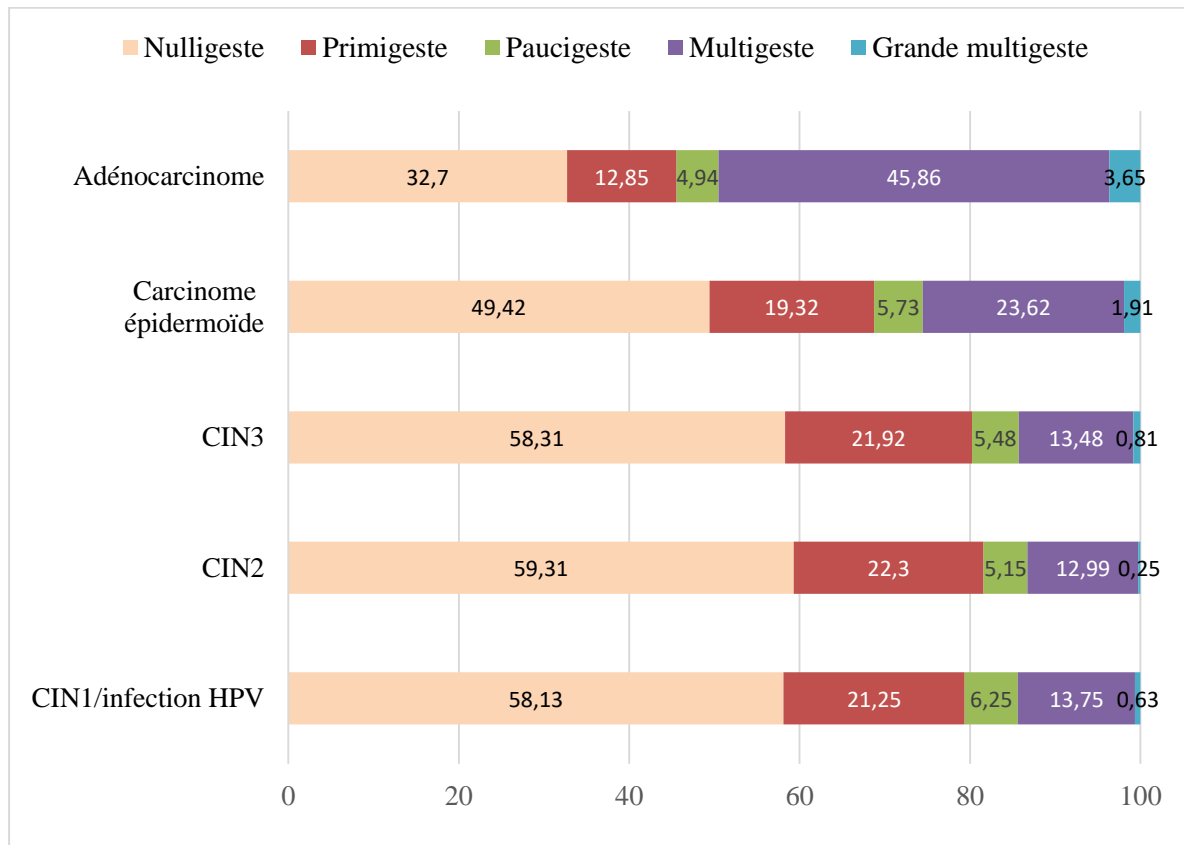


Figure 73 : Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité.

5.3.8. Répartition du cancer invasif selon le stade clinique :

Le tableau n°11, nous indique la fréquence du cancer invasif selon le stade au moment du diagnostic. Nous avons retrouvé que presque huit malades sur dix étaient diagnostiquées à un stade avancé de la maladie.

Tableau 11 : Répartition du cancer selon le stade.

Stade de cancer	Effectifs (N)	Fréquence (%)
Stade IA	5	0,55%
Stade IB	51	5,56%
Stade IIA	60	6,54%
Stade IIB	78	8,51%
Stade IIIA	86	9,38%
Stade IIIB	113	12,32%
Stade IV	524	57,14%

79,1%

5.3.9. La répartition des stades du cancer selon l'année :

La répartition des stades du cancer invasif selon l'année est représentée sur la Figure n°74. Nous constatons sur cette figure que, quelle que soit l'année les stades IV sont les plus représentés. Toutefois, une légère diminution du stade IV est observée 2015, 2016 et 2017.

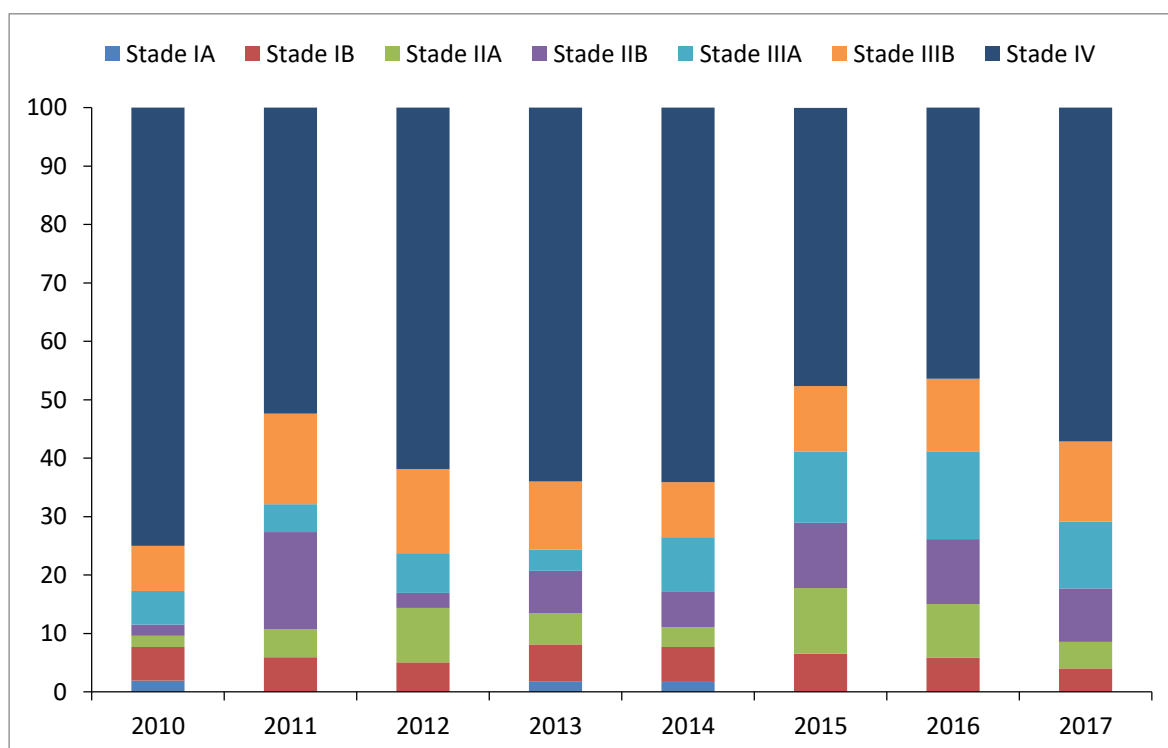
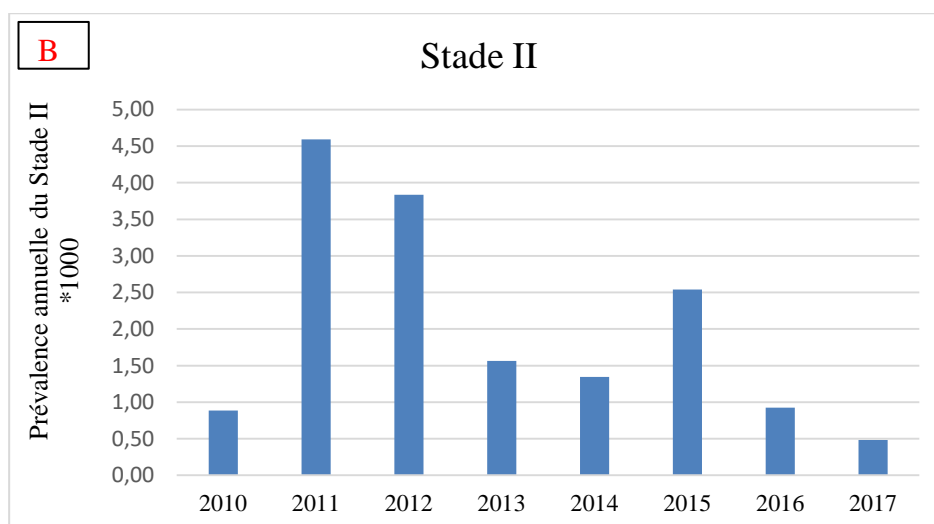
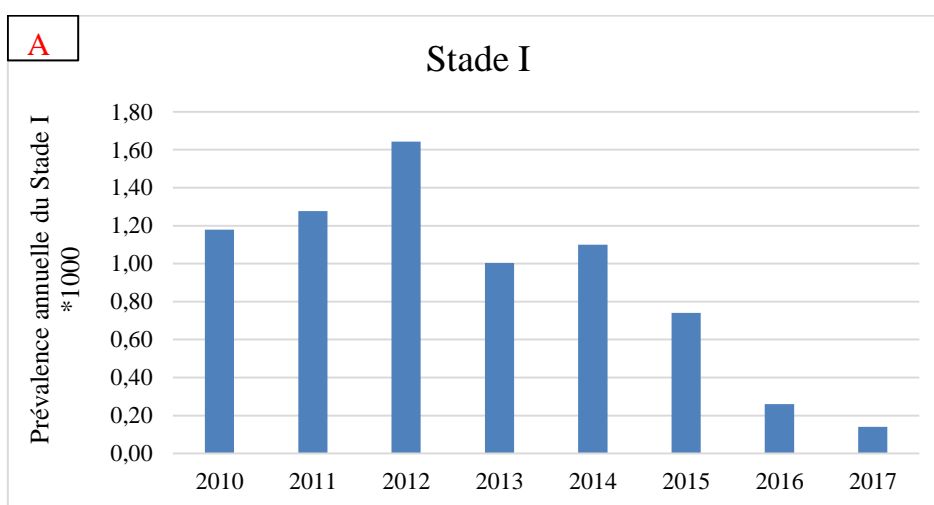


Figure 74 : Répartition des stades selon l'année.

❖ Prévalence des cas de cancer selon l'année

Sur la Figure n°75 (A – D), nous observons une diminution de la prévalence annuelle de tous les stades du cancer du col utérin. Quel que soit le stade de cancer, les prévalences les plus élevées ont été observées entre 2010 et 2012, à partir de 2013, nous avons remarqué une diminution des prévalences annuelles en dents de scie de tous les stades du cancer du col utérin.



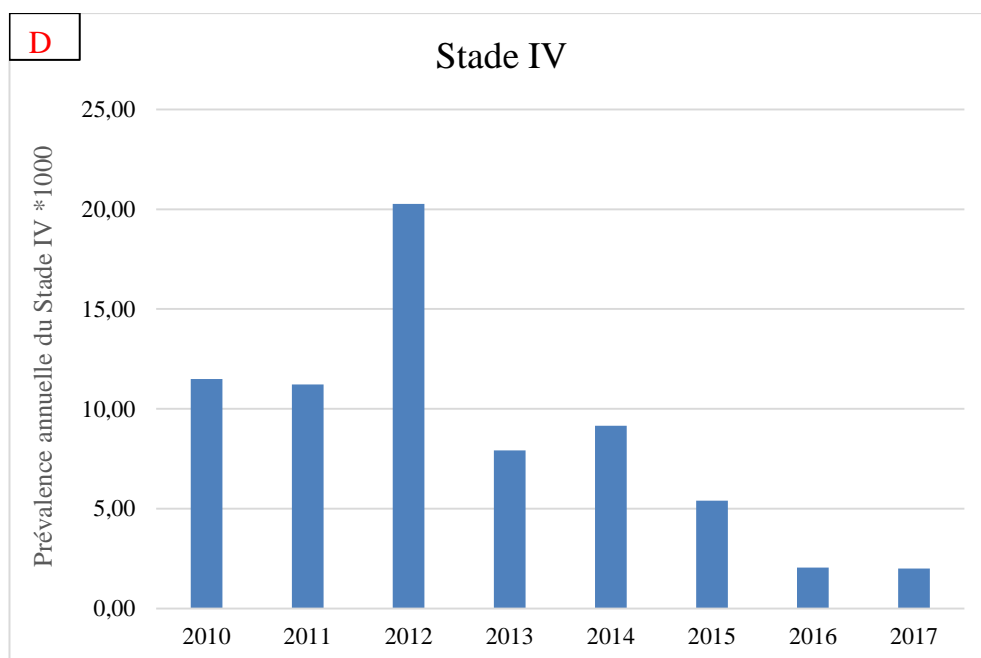
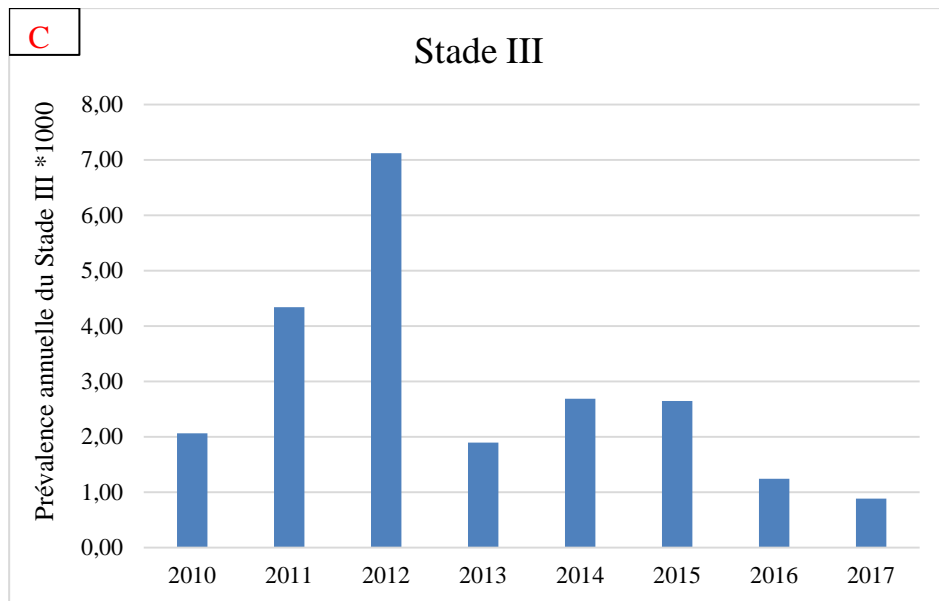


Figure 75 : Prévalence annuelles des stades de cancer du col utérin.

5.3.10. Facteurs de risques des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus :

Les principaux facteurs de risque sont représentés dans le tableau n°12 ci-dessous. Nous observons dans ce tableau que le risque de lésions précancéreuses et cancéreuses augmente avec l'augmentation de l'âge de la femme. Des

résultats similaires ont été observés avec la gestité. Aucune association significative n'a été observé entre, la polygamie, l'utilisation d'une méthode contraceptive et la survenue des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

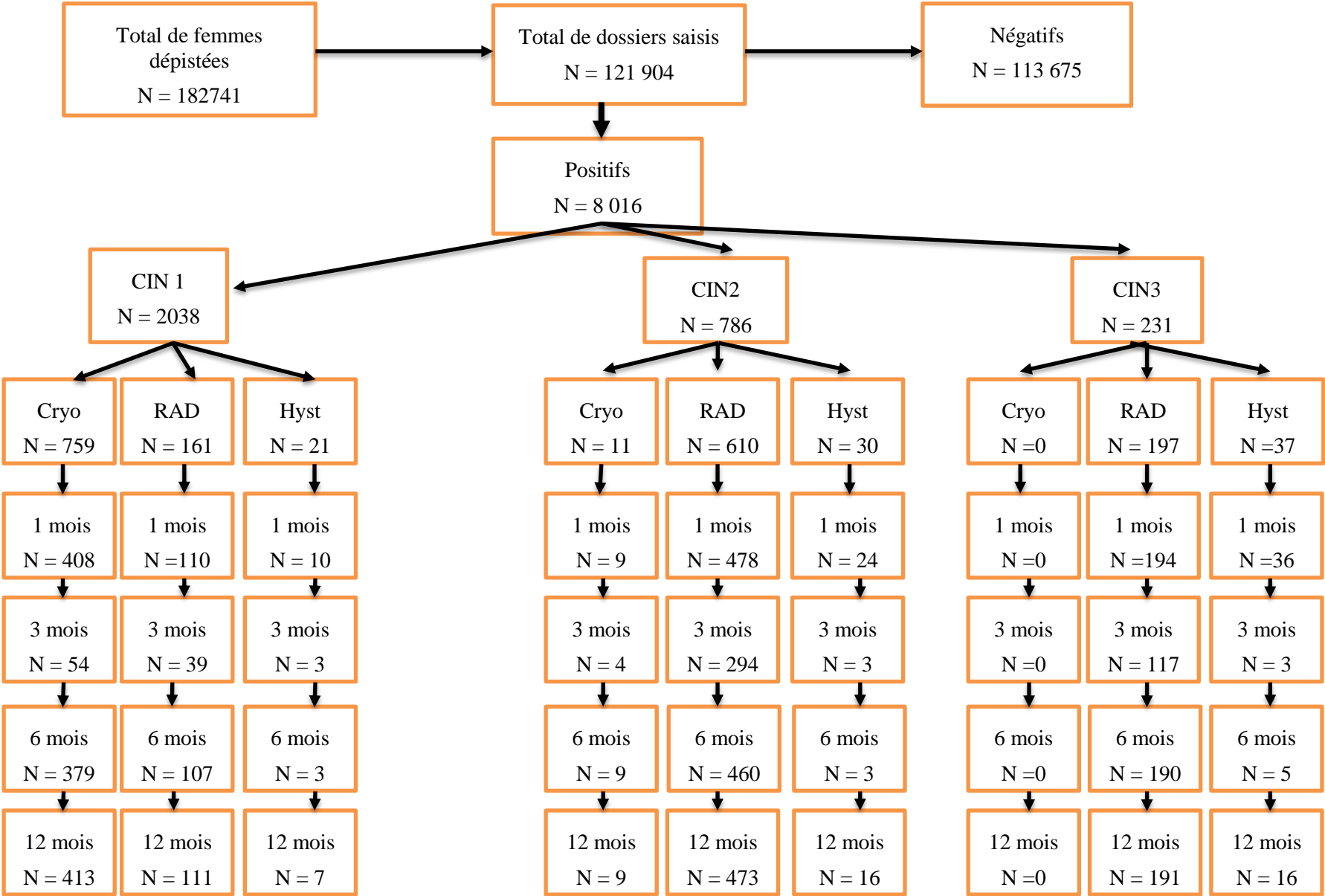
Tableau 12: Analyse multivariée des facteurs de risque de lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Variables mesurées	OR_a	IC 95%	
Âge de la femme			
< 20 ans	1,00	-	-
20 – 24 ans	1,85	1,39	2,46
25 – 29 ans	2,55	1,94	3,37
30 – 34 ans	3,13	2,37	4,13
35 – 39 ans	4,31	3,27	5,68
40 – 44 ans	5,36	4,05	7,09
45– 49 ans	5,65	4,26	7,49
50 – 54 ans	6,76	5,08	8,99
55 – 59 ans	7,11	5,28	9,57
60 – 64 ans	11,27	8,35	15,22
65 – 69 ans	11,01	7,87	15,39
70 ans et plus	18,29	12,84	26,05
Situation matrimoniale			
Monogamie	1,00	-	-
Polygamie	1,06	0,99	1,13
Vivant seule	0,71	0,65	0,78
Utilisation de méthode contraceptive			
Oui	0,94	0,88	1,01
Non	1,00	-	-
Gestité			
Nulligeste	1,00	-	-
Primigeste	1,42	1,18	1,71
Paucigeste	1,49	1,25	1,77
Multigeste	1,50	1,26	1,78
Grande multigeste	1,76	1,47	2,10

5.3.11. Traitement des lésions précancéreuses :

Le diagramme ci-dessous, montre le nombre total des femmes dépistées, le nombre de dossiers saisis, le nombre de cas positifs ayant bénéficié d'une biopsie, le nombre de lésions CIN1, 2 et 3 et le nombre des lésions surveillées à un (1) mois, trois (3) mois, six (6) mois et douze (12) mois selon le type de lésion précancéreuse du col.

Diagramme de prise en charge et suivi



❖ Suivi des lésions selon le type de traitement

Le tableau n°13 ci-dessous, montre le suivi des lésions précancéreuses selon le type de traitement administré sur une période de douze mois répartis comme suit : un mois, trois mois, six mois et douze mois. Nous constatons que, quel que soit le mode de traitement, une guérison des lésions était observée à plus de 95% à six mois et à plus de 97% à douze mois.

Tableau 13 : Suivi des lésions précancéreuses selon le type de traitement.

	Type de traitement	Guérison	Persistance
CIN 1	Cryothérapie		
	1 mois	398	10
	3 mois	54	0
	6 mois	364	15
	12 mois	398	15
	RAD		
	1 mois	110	1
	3 mois	39	0
	6 mois	107	0
	12 mois	110	1
	Hystérectomie		
	1 mois	10	0
	3 mois	0	0
6 mois	3	0	
12 mois	7	0	
CIN2	Cryothérapie		
	1 mois	9	0
	3 mois	4	0
	6 mois	4	0
	12 mois	9	0
	RAD		
	1 mois	477	1
	3 mois	291	3
	6 mois	552	8
	12 mois	465	8
	Hystérectomie		
	1 mois	24	0
	3 mois	2	0
6 mois	2	0	
12 mois	12	0	
CIN3	Cryothérapie		

Type de traitement	Guérison	Persistance
1 mois	0	0
3 mois	0	0
6 mois	0	0
12 mois	0	0
RAD		
1 mois	191	3
3 mois	113	4
6 mois	186	4
12 mois	188	3
Hystérectomie		
1 mois	36	0
3 mois	3	0
6 mois	5	0
12 mois	16	0

5.3.12. Traitement des lésions cancéreuses :

La répartition du type de traitement en fonction de stade clinique du cancer invasif est représentée sur la Figure n°76 ci-dessous. Le traitement le plus fréquemment administré pour les stades IA, IB et IIA était le Wertheim; tandis que pour les stades IIB, IIIA, IIIB et IV, la radio-chimiothérapie était la plus administrée. Cependant, plus de 30% des femmes ayant les stades IIIB et IV ont bénéficié seulement des soins médicaux simples.

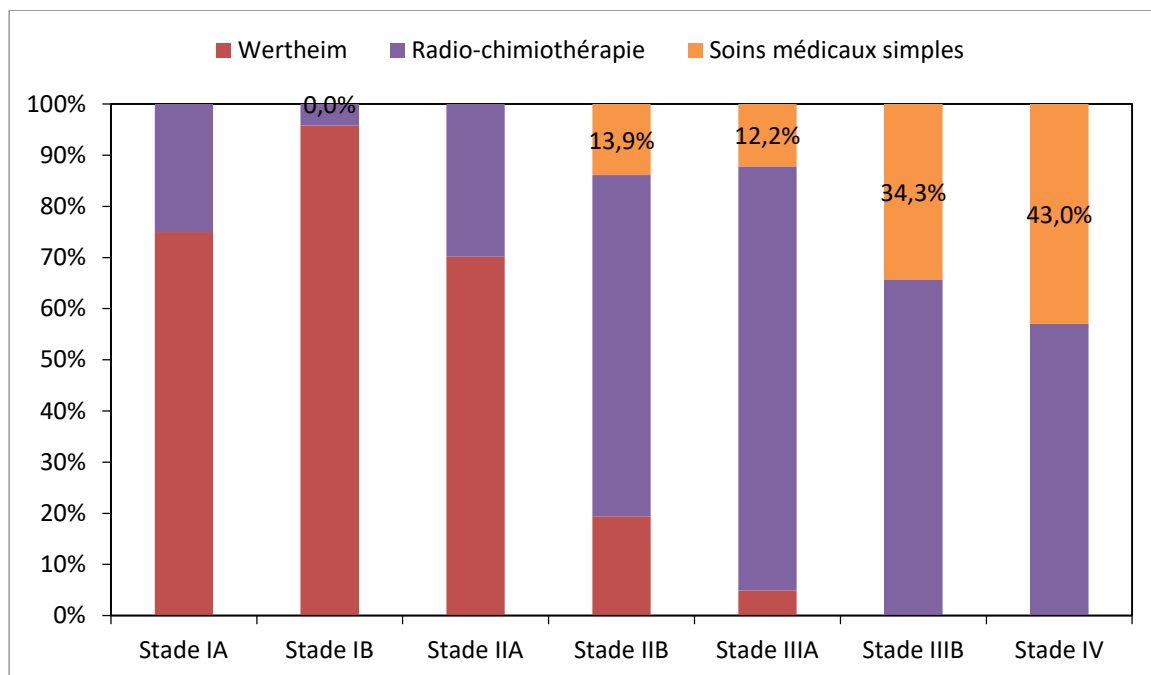


Figure 76 : La répartition de type de traitement en fonction du stade.

5.3.13. Survie globale du cancer :

L'évolution de la survie globale du cancer a été évaluée par la méthode de Kaplan Meier et est représentée sur la Figure n°77 et Tableau n°14. Nous remarquons sur cette figure que la survie globale à 2 ans, 5 ans et 8 ans après le diagnostic était respectivement 31%, 7,1% et 1,7% et ce, quel que soit le stade clinique.

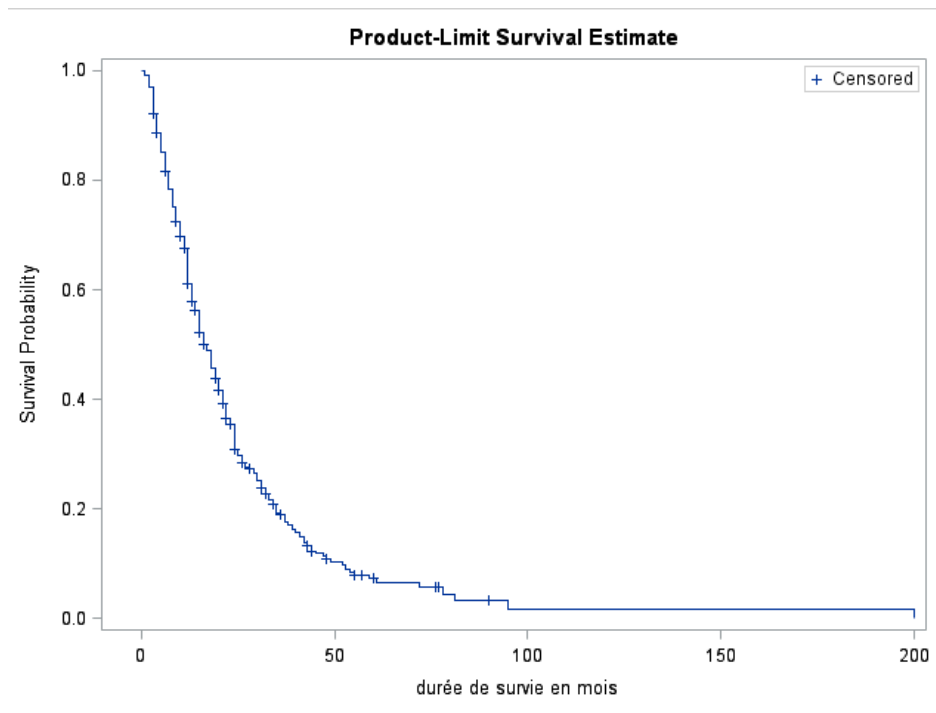


Figure 77 : Estimation survie globale du cancer selon la méthode de Kaplan Meier.

Tableau 14 : Taux de survie globale entre le moment du diagnostic et le décès.

Mois de décès	Taux de survie
12 mois	61,18%
24 mois	30,88%
36 mois	18,81%
48 mois	10,77%
60 mois	7,21%
72 mois	5,61%
84 mois	3,37%
96 mois	1,68%

5.3.14. Survie du cancer selon le stade clinique :

La Figure n°78 et le Tableau n°15 ci-dessous représentent la survie du cancer selon stade clinique. Nous remarquons que la suivie à un an après le

diagnostic est relativement bon peu importe le stade du cancer, sauf pour les stades IIIB et IV où la survie est respectivement de 58,4% et 56,8%. Sauf pour le stade IA (68,2%), la survie à 5 ans après le diagnostic diminue drastiquement pour les autres stades. La survie la plus médiocre est observée chez les stades IV de la maladie (3,9%).

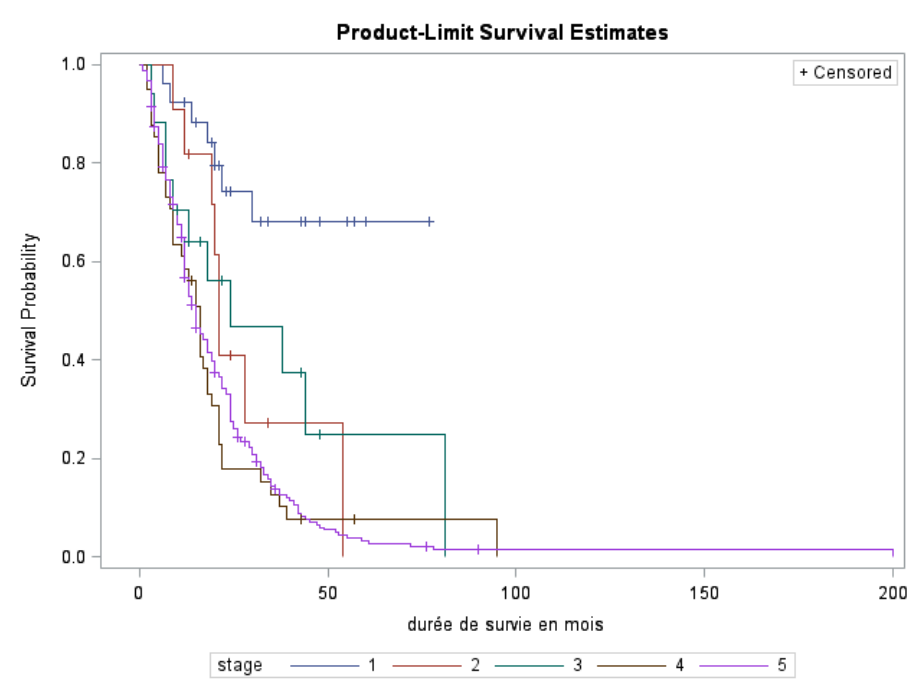


Figure 78 : Survie du cancer selon le stade clinique de la maladie.

Tableau 15: Survie du cancer selon le stade clinique de la maladie.

Durée (mois)	Taux de survie en fonction de stade du cancer				
	Stade IA-IIA	Stade IIB	Stade IIIA	Stade IIIB	Stade IV
12 mois	88,3%	81,8%	64,2%	58,5%	56,8%
24 mois	74,4%	40,9%	46,8%	23,0%	27,5%
36 mois			37,4%	12,8%	13,7%
48 mois			25,5%		6,0%
60 mois	68,2%				3,3%

6. DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude transversale sur la prise en charge de lésions précancéreuses et cancéreuses du col dans le district sanitaire de Bamako allant du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017 soit une période huit ans. Nos principaux résultats générés au cours de cette étude montrent une forte adhésion au dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes de 20 – 39 ans; une prévalence modérée de lésions précancéreuses et cancéreuses; une diminution des prévalences annuelles de lésions précancéreuses et cancéreuses; un jeune âge au moment du diagnostic du cancer du col utérin; un bon taux de guérison des lésions précancéreuses du col utérin; un diagnostic tardif à un stade inopérables et un taux de survie globale relativement faible.

Dans cette étude, nous avons observé une bonne adhésion au dépistage chez le groupe d'âge cible recommandé (30 – 50 ans). Toutefois, les femmes de plus de 50 ans étaient moins représentées dans notre étude. Également, des résultats similaires ont été observés avec les taux de couverture en dépistage du cancer du col utérin. La faible couverture en dépistage chez les femmes âgées est inquiétante car ces femmes sont aussi les plus touchées par le cancer de col utérin. Bien que nous ayons une bonne couverture en dépistage chez le groupe d'âge cible (> 30%), notre taux de couverture reste faible comparé au taux observé dans les pays développés. À cet égard, le taux de couverture effective varie considérablement d'un pays à l'autre, allant de plus de 80% en Autriche et au Luxembourg à moins de 1% au Bangladesh, en Éthiopie et au Myanmar. Dans de nombreux pays, la majorité des femmes n'ont jamais subi d'examen pelvien. Cette proportion est la plus importante au Malawi, en Éthiopie et au Bangladesh, où plus de 90% des femmes ont déclaré n'avoir jamais subi d'examen pelvien. Il est également rapporté dans la littérature que les taux de couverture bruts et effectifs commencent à diminuer chez femmes de plus de 45

ans dans les pays en développement et chez les plus de 55 ans dans les pays développés [163].

Par ailleurs, l'adhésion au dépistage des jeunes femmes peut également s'expliquer par l'impact de la campagne de dépistage gratuit « weekend70 » de même que par une meilleure accessibilité à l'information dans ce groupe d'âge. En effet, nous avons observé que c'est durant 2016 – 2017 que plusieurs femmes dans ce groupe d'âge ont été dépistées pour le cancer du col utérin. Les différents messages de sensibilisation et d'information sur le cancer du col utérin étaient effectués à travers les médias locaux, les messages textes téléphoniques, les crieurs publics, etc. Toutes ces différentes stratégies de communication peuvent facilement touchées les femmes plus jeunes comparées aux femmes plus âgées.

La prévalence des anomalies cervicales détectées par l'IVA et l'IVL était respectivement de 5,2% et 5,7%. Ces résultats corroborent avec ceux rapportés dans la littérature africaine (Tableau n°16) [164-166]. Notre prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses est légèrement plus faible (2,5% et 1,7% respectivement) comparée à la prévalence rapportée par Millogo F.T et al [166], au Burkina Faso (4,2% et 1,3% respectivement). De plus, nous avons observé une diminution annuelle des prévalences des lésions précancéreuses et cancéreuses. Ces résultats peuvent également s'expliquer par l'impact positif des programmes de dépistage du cancer du col utérin qui a commencé au Mali depuis 2001. Nous trouvons plausible que ces deux observations soient liées, car une augmentation de la couverture en dépistage peut conduire à la fois à la prévention efficace du cancer du col de l'utérus précoce et à la détection du cancer à un stade précoce avant qu'il atteigne un stade avancé [167-169]. En effet, il est généralement admis que le dépistage du cancer du col utérin réduit l'incidence et la mortalité par cancer. Notamment, une grande proportion des cancers évités étaient des cancers à un stade précoce. Cette diminution marquée

du cancer du col utérin invasif malgré une baisse concomitante du stade avancé de la maladie suggère qu'un pourcentage plus élevé de cancer évité était dû à la prévention secondaire du cancer invasif précoce.

Tableau 16 : Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col selon la littérature Africaine.

Auteurs	Pays/Année	Fréquence des lésions précancéreuses ou anomalies (%)	Fréquence des lésions cancéreuses ou suspicion de cancer (%)	Echantillons	Types d'études	Technique de diagnostic utilisées (anomalies cervicales)
Kabibou S, et al[164]	Bénin 2015	6,81%	1,04%	1057	Étude transversale, descriptive et analytique	IVA/IVL
Jean D.M et al[165]	Rwanda, 2015	5,9%	1,7%	1002	Étude transversale	IVA
Fonn S et al [170]	Afrique du Sud ; 2002	4.28%	0,47%	20603	Étude transversale et descriptive	cytologie
Millogo F.T et al [166]	Burkina Faso ; 2003	4,19%	1,26%	239	Étude transversale	Histologie
Notre étude	Mali 2010 - 2017	2,7%	1,7%	121 904	Étude transversale	IVA/IVL et histologie

Une forte association a été retrouvée entre la survenue des lésions et l'âge, ce qui est conforme aux données de la littérature. 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'immaturation cellulaire cervicale, et aux comportements sexuels [124]. 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 des lésions les plus fréquentes chez les femmes jeunes [171]. 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 [172]. Inversement, chez les femmes âgées de plus de 60 ans, ces lésions sont exceptionnelles si les frottis de dépistage ont toujours été normaux [172]. Toutefois, dans notre contexte, ces femmes adhèrent moins au dépistage, ce qui explique une prévalence élevée de cancer dans le groupe d'âge de 60 ans et plus.

Par ailleurs, nous avons observé au cours de notre étude, que la méthode contraceptive n'est pas associée à la survenue des lésions précancéreuses et cancéreuses du col. Cela pourrait s'expliquer en partie par le fait que le type de méthode contraceptive et sa durée d'utilisation n'ont pas été mesurés au cours de l'étude. La plupart des études de la littérature montrent une association entre la durée d'utilisation de la contraception (généralement 5 ans) et le risque de survenue de cancer du col utérin [173, 174].

Au cours de cette même étude, le statut matrimonial n'était pas un facteur de risque de survenue des lésions précancéreuses et cancéreuses. Ces résultats ne corroborent pas avec ceux rapportés par Bayo et al, [175] lesquels ont trouvé une association entre la polygamie et le risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Nos résultats peuvent être dus au biais de mesure, car la plupart des femmes n'étaient pas à l'aise de répondre à cette question, en

particulier les femmes dans un régime de polygamie et celles qui sont célibataires.

Les lésions précancéreuses ont été suivies sur une période de douze mois au cours de cette étude, nos résultats ont démontré un taux guérison du CIN1 après cryothérapie à 96,2% au douzième mois, RAD avec 100 % de guérison. Les CIN2-3 ont été majoritairement traités par la résection à l'anse diathermique avec un taux de guérison de plus de 98,4%; elle était de 100% pour la cryothérapie cela s'explique par un faible taux de traitement des lésions de haut grade par la cryothérapie. Une méta-analyse confirme nos données avec un taux de guérison de 91-98% pour la RAD [176] et un taux de 95-96% pour la cryothérapie [177]. Cette revue Cochrane suggère qu'il n'existe pas de méthode supérieure pour le traitement de CIN [176]. Nos taux diffèrent d'une étude randomisée réalisée aux États-Unis rapportant un taux de guérison de 84% lorsque les lésions ont été traitées par la RAD, contre 76% si les tissus ont été détruits par cryothérapie [178].

La majorité des cas de cancer diagnostiqués dans notre étude étaient des stades avancés. Parmi les 922 cas de cancer, 57% étaient des stades IV. Des résultats similaires ont été rapportés dans des études menées en Ouganda, en Inde du Sud, en Iran, au Népal et en Tanzanie [179, 180], ce qui montre à l'évidence que la majorité des femmes atteintes d'un stade avancé de cancer se trouvent dans les pays en développement. Ces résultats s'expliquent en partie par le faible taux de couverture en dépistage. Des études antérieures ont également montré qu'un bas statut socio-économique est associé à une présentation tardive du cancer du col utérin [181, 182]. En outre, d'autres facteurs tels que la race, l'âge au moment du diagnostic [181], le statut d'assurance maladie [183, 184], le statut matrimonial [180, 185], le lieu de résidence [186, 187], le nombre des enfants [180] et des pratiques de dépistage antérieurs [188] ont été associés au stade avancé de la maladie au moment du

diagnostic.

Le taux de survie globale estimée à partir de la méthode Kaplan Meier était à 61,2% à 12 mois, alors que ce taux était seulement de 7,2% en 5 ans. Nous avons également remarqué que la survie diminuait plus vite en fonction du stade du cancer où le stade IV avait le plus faible taux de survie. Ce constat s'explique en partie par le stade avancé de la maladie au moment du diagnostic, mais aussi pas l'inaccessibilité au traitement dans notre contexte. En effet, le traitement du cancer invasif du col utérin continue de poser un problème majeur dans de nombreux pays d'Afrique subsaharienne, en raison du manque de structures chirurgicales, de prestataires qualifiés et de services de radiothérapie, etc., [156]. La prise en charge des femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin nécessite une approche multidisciplinaire comprenant: des gynécologues, des radio-oncologues, des oncologues médicaux, des pathologistes, des physiciens médicaux, des techniciens, des infirmières et des conseillers. Ces spécialistes font défaut dans de nombreuses régions du continent africain. Pour les patientes avec un stade avancé de la maladie, la radiothérapie devient le traitement de choix. Malheureusement, seulement quelques-unes reçoivent ce traitement en raison du manque de ressources [189]. La radiothérapie n'est pas disponible dans beaucoup d'endroits en Afrique sub-saharienne. En 1997, la radiothérapie n'était pas disponible dans 32 pays africains [190]. En 2003, 15 pays d'Afrique n'avaient pas un seul appareil de radiothérapie. Le Nigéria, pays le plus peuplé d'Afrique, ne comptait que cinq centres de radiothérapie en 2009: quatre appartenant à l'État et un privé; tandis qu'aux États-Unis, il y a 12 machines par million d'habitants [191]. L'OMS recommande 0,4 appareil de radiothérapie par million d'habitants. Au Mali, nous avons un seul appareil de radiothérapie pour les 15 millions d'habitants.

Forces et limites de l'étude :

Notre étude n'est pas exempte de biais de sélection, d'information et de confusion. En effet, nous avons noté l'absence de certaines informations non mentionnées sur le dépistage dans certains centres de santé ou l'absence des fiches d'enquête de dépistage; pour combler ce vide nous avons utilisés les registres de dépistage qui a permis de recenser le maximum des femmes dépistées, mais dépourvu des plusieurs paramètres d'enquêtes. Nous avons aussi constaté la non qualification des agents de santé à bien remplir les dossiers et à lire les résultats des tests de dépistage, ceci pourrait engendrer un biais d'information (biais de mesure). La plupart des lésions suspectées n'ont pas été suivies dans les centres de niveaux inférieurs et les centres de référence n'ont pas de registre de suivi de lésions. Ainsi, il y probablement des pertes d'information sur le devenir des patientes porteuses des lésions. Pour minimiser ce biais, nous avons fait des appels téléphoniques pour convoquer les patientes enfin de réévaluer l'évolution des lésions. Aussi, plusieurs variables pertinentes comme la gestité, la contraception étaient des mesures auto-rapportées par la patiente. Ainsi, si certaines patientes omettent de fournir des informations pertinentes en raison de biais de rappel, ceci pourrait engendrer un biais d'information qui est souvent de nature non différentielle. Ce type de biais entraîne dans la majorité des cas une sous-estimation des mesures d'association. Beaucoup d'autres paramètres d'acquisition et de persistance des lésions n'ont pas été mesurés au cours cette études. Le manque d'ajustement de certaines variables potentiellement confondantes pourrait entraîner un biais de confusion.

Notre étude présente certaines forces. En effet, nous avons analysé les données sur une période de huit ans, ce qui nous a permis d'avoir un plus grand nombre d'échantillon représentatif de femmes et de suivre l'évolution des lésions.

Le diagnostic des lésions a été défini par l'histologie après biopsie « le gold standard ».

Conclusion :

Notre étude montre une faible adhésion au dépistage des femmes de 60 ans et plus qui sont les plus touchées par le cancer du col utérin. Des stratégies supplémentaires sont nécessaires pour améliorer la couverture en dépistage auprès de cette population. Nous avons également noté un impact positif du programme de dépistage du cancer du col sur la réduction annuelle des cas de lésions précancéreuses et cancéreuses. La mise en grande échelle des programmes de dépistage au niveau national est nécessaire pour être au rendez-vous des objectifs de 2030 qui est l'élimination du cancer du col utérin dans le monde.

7.RECOMMANDATIONS

Au terme de notre travail, nous formulons quelques 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 appareil de résection) ;
- 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 de 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 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 les femmes sexuellement actives
- Remplir correctement des fiches de dépistage ;
- Promouvoir l'approche « dépister et 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 davantage 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

- De 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.
- Veiller à la bonne tenue des documents du dépistage qui leur sont remis ;
- 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 réaliser les tests du dépistage;
- Collaborer avec les autorités sanitaires pour la sensibilisation et une meilleure prise en charge.

8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. 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.
2. Traoré CB, Mallé B, et al. Le cancer à Bamako de 2006 à 2016 : Données du Registre des cancers du Mali. *Rev Arf Pathol*; 2012.
3. WHO. Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention: WHO guidelines available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/ (accessed April 10th, 2019). 2013.
4. Murillo R, Almonte M, Pereira A, et al. Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 11:L37-48.
5. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370(9590):890-907.
6. Hafez ES. Surface ultrastructure and functional histology of the uterine cervix. *Reproduccion.* 1981;5(4):243-9.
7. Hafez ES. Structural and ultrastructural parameters of the uterine cervix. *Obstet Gynecol Surv.* 1982;37(8):507-16.
8. Smith JHF. Cellular Pathology of Glandular Lesions and Uncommon Neoplasms of the Cervix. Chapter I: The Normal Cervix: Springer, London; 2014.
9. Wakefield E, Wells M, . Histochemical study of endocervical glycoproteins throughout the normal menstrual cycle and adjacent to cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 1985;4(3)::230–9.
10. Fluhmann CF. The nature and development of the so-called glands of the cervix uteri. *Am J Obstet Gynecol.* 1957;74(4):753-66; discussion 66-8.
11. Fluhmann CF. The glandular structures of the cervix uteri. *Surg Gynecol Obstet.* 1958;106(6):715-23.
12. Anderson MC, Hartley RB. Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1980;55(5):546-50.
13. Ostor AG, Pagano R, Davoren RA, et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 1984;3(2):179-90.

26. Sriplung H, Singkham P, Iamsirithaworn S, et al. Success of a cervical cancer screening program: trends in incidence in songkhla, southern Thailand, 1989-2010, and prediction of future incidences to 2030. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(22):10003-8.
27. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
28. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet.* 2003;361(9376):2217-25.
29. Olorunfemi G, Ndlovu N, Masukume G, et al. Temporal trends in the epidemiology of cervical cancer in South Africa (1994-2012). *Int J Cancer.* 2018;143(9):2238-49.
30. Fedewa SA, Cokkinides V, Virgo KS, et al. Association of insurance status and age with cervical cancer stage at diagnosis: National Cancer Database, 2000-2007. *Am J Public Health.* 2012;102(9):1782-90.
31. Lowy D, . History of papillomavirus research. Garcea R, DiMaio D, editors. Springer;2007.
32. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010;401(1):70-9.
33. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324(1):17-27.
34. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F55-70.
35. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risk to humans. . International Agency for Research on Cancer; 2012.
36. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci.* 2006;11:2286-302.
37. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol.* 2010;117(2 Suppl):S5-10.
38. Woodman C, Collins S, Young L. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(1):11–22.
39. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(26):10516-21.
40. Day PM, Schelhaas M. Concepts of papillomavirus entry into host cells. *Curr Opin Virol.* 2014;4:24-31.

41. Venuti A, Paolini F, Nasir L, et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. *Mol Cancer*. 2011;10:140.
42. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res*. 2004;64(11):3878-84.
43. Vietri M, Bianchi M, Ludlow JW, et al. Direct interaction between the catalytic subunit of Protein Phosphatase 1 and pRb. *Cancer Cell Int*. 2006;6:3.
44. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68(2):362-72.
45. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F12-23.
46. Veldhuijzen NJ, Berkhof J, Gillio-Tos A, et al. The age distribution of type-specific high-risk human papillomavirus incidence in two population-based screening trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(1):111-8.
47. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202:1789 – 99.
48. Koskimaa HM, Paaso AE, Welters MJ, et al. Human papillomavirus 16 E2-, E6- and E7-specific T-cell responses in children and their mothers who developed incident cervical intraepithelial neoplasia during a 14-year follow-up of the Finnish Family HPV cohort. *J Transl Med*. 2014;12:44.
49. Cuschieri K, Geraets DT, Moore C, et al. Clinical and Analytical Performance of the Onclarity HPV Assay Using the VALGENT Framework. *J Clin Microbiol*. 2015;53(10):3272-9.
50. Cuschieri K, Geraets DT, Moore C, et al. Clinical and analytical performance of the onclarity HPV assay using the VALGENT framework *J Clin Microbiol*. 2015;53(10):3272–9.
51. Veldhuijzen NJ, Snijders PJ, Reiss P, et al. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):862-74.
52. Jaisamrarn U, Castellsague X, Garland SM, et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. *PLoS One*. 2013;8(11):e79260.
53. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B, et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women:

- Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer*. 2016;138(10):2428-38.
54. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382(9895):889-99.
 55. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
 56. Ries LAG MD, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2004. *National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA*. 2007.
 57. Bos AB, Rebolj M, Habbema JD, et al. Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer*. 2006;119(10):2372-5.
 58. Sultana F, English DR, Simpson JA, et al. Rationale and design of the iPap trial: a randomized controlled trial of home-based HPV self-sampling for improving participation in cervical screening by never- and under-screened women in Australia. *BMC Cancer*. 2014;14:207.
 59. Rubin I. The pathological diagnosis of incipient carcinoma of the uterus. . *Am J Obstet*. 1910;62:668–76. .
 60. Broders A. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA*. 1932;99:1670–4. .
 61. Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*. 1953;6(2):224-34.
 62. Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1969;105(3):386-93.
 63. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80(12):3812-5.
 64. Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, et al. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80(2):560-3.
 65. Crum CP, Ikenberg H, Richart RM, et al. Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. *N Engl J Med*. 1984;310(14):880-3.
 66. Winkler B, Crum CP, Fujii T, et al. Koilocytotic lesions of the cervix. The relationship of mitotic abnormalities to the presence of papillomavirus antigens and nuclear DNA content. *Cancer*. 1984;53(5):1081-7.

67. diagnoses. TBSfrcvc. Developed and approved at a National Cancer Institute workshop, Bethesda, D Maryland, USA, December 12-13, 1988. *J Reprod Med.* 1989;34(10):779–85.
68. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. 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. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(1):76-115.
69. Kurman R, Cancer. IAFRo, Organization. WH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. World Health Organization classification of tumours. . International Agency for Research on Cancer;; 2014.
70. Gage JC, Schiffman M, Hunt WC, et al. Cervical histopathology variability among laboratories: a population-based statewide investigation. *Am J Clin Pathol.* 2013;139(3):330-5.
71. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, et al. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists: data from histology reviews from a multicenter randomized study. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(1):125-32.
72. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. 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.
73. Stoler M, Bergeron C, Colgan T, et al. Squamous cell tumors and precursors. WHO classification of tumours of female reproductive organs. *IARC*; 2014.
74. Cho NH, Kang S, Hong S, et al. Multinucleation of koilocytes is in fact multilobation and is related to aberration of the G2 checkpoint. *J Clin Pathol.* 2005;58(6):576-82.
75. Mikami Y. Pathology of Female Cancers. Chapter I : A New Strategy for Diagnosing of Squamous Intraepithelial Neoplasia of the Cervix.: Springer, Singapore; 2018.
76. Quint W, Jenkins D, Molijn A, et al. One virus, one lesion--individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. *J Pathol.* 2012;227(1):62-71.

77. Nagura M, Koshiyama M, Matsumura N, et al. Clinical approaches to treating papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *BMC Cancer*. 2014;14:784.
78. Mittal K. Utility of proliferation-associated marker MIB-1 in evaluating lesions of the uterine cervix. *Adv Anat Pathol*. 1999;6(4):177-85.
79. Konishi I, Fujii S, Nonogaki H, et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 antigen, and human papillomavirus DNA in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix. *Cancer*. 1991;68(6):1340-50.
80. Kalof AN, Evans MF, Simmons-Arnold L, et al. p16INK4A immunoexpression and HPV in situ hybridization signal patterns: potential markers of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(5):674-9.
81. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer*. 2001;92(2):276-84.
82. Wang JL, Zheng BY, Li XD, et al. Predictive significance of the alterations of p16INK4A, p14ARF, p53, and proliferating cell nuclear antigen expression in the progression of cervical cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(7):2407-14.
83. Queiroz C, Silva TC, Alves VA, et al. P16(INK4a) expression as a potential prognostic marker in cervical pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Pathol Res Pract*. 2006;202(2):77-83.
84. Casey S, Harley I, Jamison J, et al. A rare case of HPV-negative cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2015;34(2):208-12.
85. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048-56.
86. Rodriguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RD, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG*. 2015;122(1):119-27.
87. Hellman K, Hellstrom AC, Pettersson BF. Uterine cervix cancer treatment at Radiumhemmet: 90 years' experience. Time trends of age, stage, and histopathology distribution. *Cancer Med*. 2014;3(2):284-92.
88. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95 Suppl 1:S43-103.

89. Hockel M, Hentschel B, Horn LC. Association between developmental steps in the organogenesis of the uterine cervix and locoregional progression of cervical cancer: a prospective clinicopathological analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):445-56.
90. Silverberg SG, Ioffe OB. Pathology of cervical cancer. *Cancer J*. 2003;9(5):335-47.
91. Tiltman AJ. The pathology of cervical tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(4):485-500.
92. Carrilho C, Alberto M, Buane L, et al. Keratins 8, 10, 13, and 17 are useful markers in the diagnosis of human cervix carcinomas. *Hum Pathol*. 2004;35(5):546-51.
93. Euscher E, Malpica A. Use of immunohistochemistry in the diagnosis of miscellaneous and metastatic tumors of the uterine corpus and cervix. *Semin Diagn Pathol*. 2014;31(3):233-57.
94. Kosari F, Daneshbod Y, Parwaresch R, et al. Lymphomas of the female genital tract: a study of 186 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(11):1512-20.
95. Laury AR, Perets R, Piao H, et al. A comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(6):816-26.
96. Mao TL, Seidman JD, Kurman RJ, et al. Cyclin E and p16 immunoreactivity in epithelioid trophoblastic tumor--an aid in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(9):1105-10.
97. McCluggage WG, Kennedy K, Busam KJ. An immunohistochemical study of cervical neuroendocrine carcinomas: Neoplasms that are commonly TTF1 positive and which may express CK20 and P63. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(4):525-32.
98. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(1):13-22.
99. O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2006;13(1):8-15.
100. Thike AA, Cheok PY, Jara-Lazaro AR, et al. Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Mod Pathol*. 2010;23(1):123-33.

101. Wang TY, Chen BF, Yang YC, et al. Histologic and immunophenotypic classification of cervical carcinomas by expression of the p53 homologue p63: a study of 250 cases. *Hum Pathol*. 2001;32(5):479-86.
102. Friedell GH, Mc KD. Adenocarcinoma in situ of the endocervix. *Cancer*. 1953;6(5):887-97.
103. Krumins I, Young Q, Pacey F, et al. The cytologic diagnosis of adenocarcinoma in situ of the cervix uteri. *Acta Cytol*. 1977;21(2):320-9.
104. Bousfield L, Pacey F, Young Q, et al. Expanded cytologic criteria for the diagnosis of adenocarcinoma in situ of the cervix and related lesions. *Acta Cytol*. 1980;24(4):283-96.
105. Ayer B, Pacey F, Greenberg M, et al. The cytologic diagnosis of adenocarcinoma in situ of the cervix uteri and related lesions. I. Adenocarcinoma in situ. *Acta Cytol*. 1987;31(4):397-411.
106. Qizilbash AH. In-situ and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinical, cytologic and histologic study of 14 cases. *Am J Clin Pathol*. 1975;64(2):155-70.
107. Boon ME, Baak JP, Kurver PJ, et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix: an underdiagnosed lesion. *Cancer*. 1981;48(3):768-73.
108. Costales AB, Milbourne AM, Rhodes HE, et al. Risk of residual disease and invasive carcinoma in women treated for adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2013;129(3):513-6.
109. Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, et al. The presence of high-risk HPV combined with specific p53 and p16INK4a expression patterns points to high-risk HPV as the main causative agent for adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the cervix. *J Pathol*. 2003;201(4):535-43.
110. Quint KD, de Koning MN, Geraets DT, et al. Comprehensive analysis of Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis in in-situ and invasive cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 2009;114(3):390-4.
111. Hurt WG, Silverberg SG, Frable WJ, et al. Adenocarcinoma of the cervix: histopathologic and clinical features. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;129(3):304-15.
112. Shingleton HM, Gore H, Bradley DH, et al. Adenocarcinoma of the cervix. I. Clinical evaluation and pathologic features. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;139(7):799-814.
113. Saigo PE, Cain JM, Kim WS, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1986;57(8):1584-93.

114. Tobon H, Dave H. Adenocarcinoma in situ of the cervix. Clinicopathologic observations of 11 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 1988;7(2):139-51.
115. Mulvany N, Ostor A. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix: a cytohistopathologic study of 40 cases. *Diagn Cytopathol*. 1997;16(5):430-6.
116. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):829-46.
117. McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology*. 2013;62(1):138-60.
118. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65(4):281-393.
119. Frisell J, Glas U, Hellstrom L, et al. Randomized mammographic screening for breast cancer in Stockholm. Design, first round results and comparisons. *Breast Cancer Res Treat*. 1986;8(1):45-54.
120. Anderson TJ, Lamb J, Alexander F, et al. Comparative pathology of prevalent and incident cancers detected by breast screening. Edinburgh Breast Screening Project. *Lancet*. 1986;1(8480):519-23.
121. Huh WK, Jaura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2143-59.
122. Hall MT, Simms KT, Lew JB, et al. Projected future impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical cancer rates from 2017-2035: Example from Australia. *PLoS One*. 2018;13(2):e0185332.
123. Brotherton JML FM, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*. 2011;377:2085–92.
124. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):565-80.
125. Gargano JW, Zhou F, Stokley S, et al. Human papillomavirus vaccination in commercially-insured vaccine-eligible males and females, United States, 2007-2014. *Vaccine*. 2018;36(23):3381-6.
126. Denny L. Control of cancer of the cervix in low- and middle-income countries. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):728-33.

127. Finocchiaro-Kessler S, Wexler C, Maloba M, et al. Cervical cancer prevention and treatment research in Africa: a systematic review from a public health perspective. *BMC Womens Health*. 2016;16:29.
128. Wright TC, Jr. Cervical cancer screening in the 21st century: is it time to retire the PAP smear? *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(2):313-23.
129. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, et al. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;89 Suppl 2:S4-S12.
130. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K29-41.
131. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2158-68.
132. Ferreccio C, Barriga MI, Lagos M, et al. Screening trial of human papillomavirus for early detection of cervical cancer in Santiago, Chile. *Int J Cancer*. 2013;132(4):916-23.
133. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer*. 2008;123(1):153-60.
134. Zhao FH, Lin MJ, Chen F, et al. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China. *Lancet Oncol*. 2010;11(12):1160-71.
135. Franceschi S, Jaffe H. Cervical cancer screening of women living with HIV infection: a must in the era of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2007;45(4):510-3.
136. Ditzina L, David-West G, Maza M, et al. Cervical cancer screening in low- and middle-income countries. *Mt Sinai J Med*. 2011;78:319Y26. .
137. Levin CE, Sellors J, Shi JF, et al. Cost-effectiveness analysis of cervical cancer prevention based on a rapid human papillomavirus screening test in a high-risk region of China. *Int J Cancer*. 2010;127(6):1404-11.
138. Sangwa-Lugoma G, Mahmud S, Nasr S, et al. Visual inspection as cervical cancer screening in a primary health care setting in Africa. *Int J Cancer*. 2006;119:1389Y95.

139. Sankarnarayanan R, Basu P, Wesley R, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: results from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer* 2004;110: 907Y13. .
140. Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Theresa R, et al. Initial results from a randomized trial of cervical visual screening in rural south India. *Int J Cancer*. 2004;109(3):461-7.
141. Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *Int J Cancer*. 2011;129(3):691-701.
142. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):249-57.
143. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1385-94.
144. Gravitt PE, Belinson JL, Salmeron J, et al. Looking ahead: a case for human papillomavirus testing of self-sampled vaginal specimens as a cervical cancer screening strategy. *Int J Cancer*. 2011;129(3):517-27.
145. Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess*. 2009;13(51):1-150, iii-iv.
146. Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol*. 2008;9(10):929-36.
147. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(11):765-74.
148. IARC, WHO. IARC Handbooks of Cancer Prevention: Cervical Cancer Screening.: IARC Press;; 2005.
149. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1095-101.
150. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2009.

151. Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, et al. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer*. 2008;122(10):2294-300.
152. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, et al. Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol*. 2009;113(3):595-600.
153. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(14):1072-9.
154. Ginocchio CC, Barth D, Zhang F. Comparison of the Third Wave Invader human papillomavirus (HPV) assay and the digene HPV hybrid capture 2 assay for detection of high-risk HPV DNA. *J Clin Microbiol*. 2008;46(5):1641-6.
155. Singer A, Coppleson M, Canfell K, et al. A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear for cervical screening: a multicenter evaluation. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(6):804-11.
156. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/71-7.
157. OMS. La lutte contre le cancer du col de l'utérus Guide des pratiques essentielles. Available at : http://www.rho.org/files/WHO_CC_control_french_2007.pdf (Accessed April 10th, 2019). 2007.
158. A. S. Cervicography in cervical cancer detection. *Postgrad Obstet Gynaecol*. 1990;10:1-6.
159. Baldauf JJ, Dreyfus M, Lehmann M, et al. Cervical cancer screening with cervicography and cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;58(1):33-9.
160. Schneider DL, Herrero R, Bratti C, et al. Cervicography screening for cervical cancer among 8460 women in a high-risk population. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(2 Pt 1):290-8.
161. Loiudice L, Abbiati R, Boselli F, et al. Improvement of Pap smear sensitivity using a visual adjunctive procedure: a co-operative Italian study on speculoscopy (GISPE). *Eur J Cancer Prev*. 1998;7(4):295-304.
162. Werlake PT FK, Newkirk GR, Parham GP, et al. Effectiveness of the Papanicolaou smear and speculoscopy as compared with the Papanicolaou

- smear alone: a community-based clinical trial. *Obstet Gynecol.* 1987;90:421-7.
163. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med.* 2008;5(6):e132.
 164. Kabibou S, Luc B, Akpona LFJ, et al. Facteurs associés aux lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dans la ville de Parakou au Bénin. *European Scientific Journal* 2015;11:1857-7881.
 165. Jean Damascene Makuza SN, Marie Aimee Muhimpundu et al. Prevalance and risk factors for cervical cancer and pre-cancerous lesions in Rwanda.DIO:10.1164/pamj.2015.22.26.7116. published 2015 sep 11th. *The Pan African Medical journal.* 2015;22:26-7116.
 166. Millogo FT AM, Lankoandé J et al. dépistage du cancer du col utérin dans un district sanitaire (Burkina Faso) available at: <http://Sago.sante.gov.ml/pdf2003/D%a3%a9pistage%20colBurkina.pdf> (accessed April 17th, 2019). 2003.
 167. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(3):175-201.
 168. Pierce Campbell CM, Menezes LJ, Paskett ED, et al. Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(9):1402-8.
 169. Scarinci IC, Garcia FA, Kobetz E, et al. Cervical cancer prevention: new tools and old barriers. *Cancer.* 2010;116(11):2531-42.
 170. Fonn S, Bloch B, Mabina M, et al. Prevalence of pre-cancerous lesions and cervical cancer in South Africa--a multicentre study. *S Afr Med J.* 2002;92(2):148-56.
 171. Edelman M, Fox AS, Alderman EM, et al. Cervical Papanicolaou smear abnormalities in inner city Bronx adolescents: prevalence, progression, and immune modifiers. *Cancer.* 1999;87(4):184-9.
 172. Sigurdsson K. Trends in cervical intra-epithelial neoplasia in Iceland through 1995: evaluation of targeted age groups and screening intervals. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78(6):486-92.
 173. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359(9312):1085-92.

174. Beral V, Hermon C, Kay C, et al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. 1999;318:96-100.
175. Bayo S, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Risk factors of invasive cervical cancer in Mali. *Int J Epidemiol*. 2002;31(1):202-9.
176. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD001318.
177. Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R. Meta-analysis of the effectiveness of cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;120(3):218-23.
178. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol*. 1998;92(5):737-44.
179. Mlange R, Matovelo D, Rambau P, et al. Patient and disease characteristics associated with late tumour stage at presentation of cervical cancer in northwestern Tanzania. *BMC Womens Health*. 2016;16:5.
180. Mwaka AD, Garimoi CO, Were EM, et al. Social, demographic and healthcare factors associated with stage at diagnosis of cervical cancer: cross-sectional study in a tertiary hospital in Northern Uganda. *BMJ Open*. 2016;6(1):e007690.
181. Saghari S, Ghamsary M, Marie-Mitchell A, et al. Sociodemographic predictors of delayed- versus early-stage cervical cancer in California. *Ann Epidemiol*. 2015;25(4):250-5.
182. Tanturovski D, Zafirova E, Stojovski M, et al. Impact of socio-demographic factors on the delayed diagnosis and advanced stage presentation of patients with invasive cervical cancer in Macedonia. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2013;34(3):71-8.
183. Ferrante JM, Gonzalez EC, Roetzheim RG, et al. Clinical and demographic predictors of late-stage cervical cancer. *Arch Fam Med*. 2000;9(5):439-45.
184. Ibrahim A, Rasch V, Pukkala E, et al. Predictors of cervical cancer being at an advanced stage at diagnosis in Sudan. *Int J Womens Health*. 2011;3:385-9.
185. Kaku M, Mathew A, Rajan B. Impact of socio-economic factors in delayed reporting and late-stage presentation among patients with cervix

- cancer in a major cancer hospital in South India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008;9(4):589-94.
186. Barry J, Breen N. The importance of place of residence in predicting late-stage diagnosis of breast or cervical cancer. *Health Place.* 2005;11(1):15-29.
 187. Berraho M, Obtel M, Bendahhou K, et al. Sociodemographic factors and delay in the diagnosis of cervical cancer in Morocco. *Pan Afr Med J.* 2012;12:14.
 188. Ndlovu N, Kambarami R. Factors associated with tumour stage at presentation in invasive cervical cancer. *Cent Afr J Med.* 2003;49(9-10):107-11.
 189. Chirenje ZM, Rusakaniko S, Kirumbi L, et al. Situation analysis for cervical cancer diagnosis and treatment in east, central and southern African countries. *Bull World Health Organ.* 2001;79(2):127-32.
 190. Levin V, Gueddari B, Meghziene A. Radiation therapy in Africa: distribution and equipment. *Radiotherapy and Oncology* 1997;52:9–83.
 191. Sepulveda C, Habiyambere V, Amandua J, et al. Quality care at the end of life in Africa. *BMJ.* 2003;327(7408):209-13.

9. FICHE SIGNALÉTIQUE

Prénom : Boulaye

Nom : DIAWARA

E-mail : boulayediawara261@yahoo.com Tel : (00223) 71959594/69693633

Année académique : 2018 - 2019

Pays d'origine : Mali

Titre : Prise en charge des lésions précancéreuse et cancéreuses du col utérin dans le District sanitaire de Bamako.

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la FMOS

Secteurs d'intérêts : Gynécologie, oncologie, Anatomie Pathologique, Santé publique.

Résumé : Le cancer du col de l'utérus demeure un problème majeur de santé publique en Afrique Sub-Saharienne. L'objectif était d'évaluer la prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses dans le district de Bamako.

Méthode : Il s'agit d'une étude transversale, descriptive qui s'est déroulée dans le District sanitaire de Bamako du 01^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017 soit une période de 8 ans. L'étude a porté sur les données 121904 femmes dépistées pour le cancer du col utérin dans les structures sanitaires de Bamako. Des statistiques descriptives ont été calculées. La régression logistique a été utilisée pour identifier les facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Résultats : L'âge moyen de femmes de cette étude était de 34 ans. La prévalence des lésions précancéreuses était de 2,7% et celle de lésions cancéreuses de 1,1%. Les facteurs de risque de ces lésions étaient dominés par l'âge et la gestité. La plupart des cancers étaient diagnostiqués en phase tardive de la maladie.

Conclusion : La fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses reste encore élevée dans notre contexte. Une amélioration des méthodes de dépistage précoce est nécessaire pour réduire l'incidence et la mortalité dues au cancer du col utérin.

Fist name: Boulaye

Name: DIAWARA

E-mail: boulayediawara261@yahoo.com/boulayed66@gmail.com

Phone numbers : (00223) 71959594/69693633

Academic year: 2018-2019

Country of origin: Mali

Title: Management of precancerous and cancerous lesions of the cervix in the health district of Bamako.

Deposit local: FMOS library

Sectors of interest: Gynecology, Oncology, Pathological anatomy, Public health.

Summary: Cervical cancer is a major public health in Sub Sahara Africa. The aimed of this study was to evaluate the management of Pre-cancerous and cancerous lesions in the Bamako health centers.

Methods: We conducted a cross-sectional that took place in all health centers of the District of Bamako from January 1st, 2010 to December 31st, 2017. The study concerns the data of 121,904 women screened for cervical cancer In health facilities in Bamako. Descriptive statistics were calculated. Logistic regression was used to identify risk factors for precancerous and cancerous cervical lesions.

Results: The average age of women in this study was 34 years old. The prevalence of precancerous lesions was 2,7% and that of cancerous lesions was

1,1%. The risk factors for these lesions were dominated by age and number of pregnancies. Most cancers were diagnosed in the late phase of the disease.

Conclusion: The frequency of precancerous and cancerous lesions remains high in our context. Improved early detection methods are needed to reduce the incidence and mortality of cervical cancer.

10. 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.

Admis 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 des 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.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !