

[Texte]

**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**

Année universitaire : 2018 - 2019

N°/.... /.... /

THESE

**Épidémiologie des lésions précancéreuses et
cancéreuses du col de l'utérus en commune VI
du District de Bamako**

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

Par :

Mr Cheick Hamalla CISSOKO

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(DIPLOME D'ÉTAT)

Jury

Président : Pr. Cheick B TRAORE

Membres : Pr. Kassoum KAYENTAO

Co-directeur : Dr. Mama DIASSANA

Directeur : Pr. Ibrahima TEGUETE

DÉDICACES

❖ **Au Seigneur, Dieu Tout Puissant pour sa protection et son assistance tout au long de ma vie.**

□□ **A Toutes les mères, singulièrement à celles qui ont perdu la vie à la suite des complications du cancer du col de l'utérus .**

□□ **A mon père : Bandiougou CISSOKO**

Papa les mots me manquent pour exprimer mes sentiments aujourd'hui. Tu as toujours été à nos côtés, mes sœurs et moi. Tu nous as appris le sens de la dignité, de l'honneur, du respect et de la probité. Tu as toujours été un exemple pour toute la famille, car tu es un travailleur acharné, rigoureux et exigeant envers toi-même et les autres. Tes prières et tes bénédictions ne m'ont jamais fait défaut, ainsi que ton soutien moral, affectif et matériel. Je veux te dire merci, pour toute la confiance que tu as placée en moi depuis le début de mon cycle, merci pour ce que tu as fait et pour tout ce que tu feras encore pour moi. Saches Papa que Je ne saurai jamais te rendre un hommage à la hauteur de tes efforts consentis.

□□ **A ma mère : Oumou Samoura**

Maman chérie, ce travail est le tien. Brave femme, mère dévouée, courageuse, croyante, généreuse, source de ma vie, pionnière de mon éducation. Tu nous as toujours choyés, rassurés et réconfortés. Tu incarnes pour nous l'amour, la tolérance, la bonté. Tes sacrifices pour tes enfants et les enfants d'autrui feront de nous ce que tu as toujours souhaité. Et surtout Pardon pour tous les soucis, les angoisses et la fatigue que je t'ai causés, tu es et seras notre fierté de tout le temps.

☐☐ **A mes adorables frères et Sœurs**

Vous représentez énormément pour moi et le quotidien que nous avons partagé à forger ma personnalité. Ensemble nous avons traversé des moments agréables, parfois pénibles mais nous nous en sommes sortis encore plus forts et plus soudés. A chacun de vous je souhaite le meilleur sous la houlette du Seigneur.

☐☐ **Mes oncles et tantes :**

De crainte d'en oublier, je n'ai pas cité les noms.

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis mon jeune âge. Je vous en serai toujours reconnaissant et prie pour le repos de l'âme de ceux qui ne sont pas parmi nous aujourd'hui.

REMERCIEMENTS

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

□ □ **A mon tonton : Feu Dr Sissoko Modibo**

Il m'est difficile de trouver les mots pour vous exprimer ma reconnaissance.

Il est très rare de trouver de nos jours une personne incarnant tous les caractères que vous aviez : la disponibilité ; la générosité l'honnêteté et sens élevé de la responsabilité. J'aurai voulu que tu sois là aujourd'hui mais Dieu la voulu autrement et nous prions pour le repos éternel de ton âme.

□ □ **A mes cousins et cousines :**

Retrouvez ici l'expression de toute ma reconnaissance et de toute ma sympathie pour tout ce que vous avez fait pour moi. Que la grâce du Seigneur vous accompagne.

□ □ **A Professeur Ibrahima TEGUETE:**

Cher Maître, merci pour la confiance que vous m'avez accordée en me donnant ce sujet. Votre disponibilité, votre soutien indéfectible et votre sympathie ont accompagné la réalisation de ce travail; vous avez été comme un Papa, un ami pour moi, rigoureux, simple, gentil et aimable. Merci pour vos conseils précieux et votre encadrement de qualité. Ce travail est tout à fait à votre honneur. Qu'il soit le témoin de ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse et vous accorde tout ce que votre cœur désire.

☐☐ **A mes formateurs :**

Pr DOLO A, Pr MOUNKORO N, Pr TEGUETE I, Pr TRAORE Y, Dr SISSOKO A, Dr SANOGO S, Dr BOCOUM A, Dr FANE Seydou :

Vous êtes des encadreurs émérites et exemplaires, véritables océans de savoir dans lequel nous nous abreuons. Auprès de vous nous avons acquis l'amour de la recherche scientifique. Très chers Maîtres les mots me manquent pour vous exprimer toute ma reconnaissance et toute mon affection. J'aurai du mal à oublier ces moments passés à vos côtés. Vous êtes et resterez des modèles pour nous.

Vous nous avez conseillé et éduqué avec amour et patience.

☐☐ **Aux gynécologues obstétriciens et D.E.S :**

Dr TRAORE Boucadary, Dr DJIRE M.Y, Dr BAGAYOGO Moussa Arouna, Dr KODIO Souma, Dr KEITA Issa, Dr DIAKITE Laye, Dr TRAORE Sidy. Vous avez été des guides et des conseillers attentifs. Votre disponibilité, votre rigueur, votre courage ont toujours fait l'objet d'une grande admiration de ma part. Merci pour vos conseils et pour tous les bons moments passés ensemble et mes excuses pour tout le tort que je vous ai causés. Que la Grâce et la Miséricorde du tout PUISSANT vous accompagnent toute la vie.

Recevez ici ma profonde gratitude.

☐☐ **A mes très chers amis:**

Dr KODIO Amos, Dr SANOGO Bintou, Dr TOGO Aissata, Dr SACKO Maténé, Dr THERA Felix, Dr DIARRA Stapha, Dr MAIGA Mahamadou, Dr DOUCOURE Fousseiny, Dr DOUCOURE Lahadji, Dr TOURE Soya, Dr

Oumar LELENTA Aucune expression ne sera à la hauteur de ma profonde gratitude.

Merci pour ce que vous avez été pour moi, que le Dieu de grâce vous assiste tout au long de votre vie.

□□A mes tantes chéries Sages-femmes et infirmières du service de gynécologie obstétrique du CHU-GT :

BASSAN, AMTI, Awa, OUMOU, Tani IRA, Tanti SAFI, ADAM, NEISSA, Mme FOMBA, MOLO, NENE, ABSSA, Mme TOURE, NANAKASSE, MAI, Djelika, Mariam samba, Batoma, Maicha, Que Dieu vous donne longue vie et succès dans votre profession.

□□A tous mes camarades internes et cadets du service du gynéco-obstétrique du CHU Gabriel TOURE :

Bruno KONE, Dado KASSE, Oumar TRAORE, André KAMATE, Bassirou DIALLO, Awa TOURE, Elisabeth Oumou, Aminata SAMAKE, Nana Kadidia
Merci pour la confiance, les échanges de connaissance et toutes mes excuses pour mes erreurs commises.

□□A mes promotionnaires et à notre parrain de la promotion Aliou BAH

Que Dieu nous donne la sagesse de demeurer toujours dans l'union sacrée que nous avons forgée tout au long de ce long parcours.

➤ A l'association AESM

Toutes mes reconnaissances pour la formation et le soutien, plus qu'une association, vous êtes une famille pour tous les étudiants Soninké du Mali.

Hommage aux membres du jury

Président : Pr. Cheick B 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

Membres : 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.

Co-directeur : Dr. Mama DIASSANA

- ❖ Gynécologie Obstétrique au CS Réf commune VI du district de Bamako
- ❖ Membre de le SOMAGO
- ❖ Point focal du dépistage de cancer du col de l'utérus au CS Réf commune VI du district de Bamako

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

Directeur : Pr. Ibrahima TEGUETE

- ❖ **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 de bienfait, 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	iv
LISTE DES FIGURES	xii
LISTE DES TABLEAUX	xiv
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xv
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	2
2.1. Objectif général :	2
2.1.1. Objectifs spécifiques:	2
3. GÉNÉRALITÉS	3
3.1. Anatomie du col de l'utérus:	3
3.2. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus :	4
3.2.1. Human papillomavirus	7
3.2.2. Cofacteurs de l'infection à HPV et la progression vers la néoplasie intraépithéliale cervicale :	27
3.3. Les lésions précancéreuses du col utérin et diagnostic :	34
3.4. Prévention du cancer du col de l'utérus :	49
3.4.1. Prévention primaire :	49
3.4.2. Prévention secondaire :	53
3.4.2.1. Organisation du programme de dépistage du cancer du col utérin :	64
3.4.2.2. Prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin :	75
4. MÉTHODOLOGIE	104
4.1. Cadre d'étude :	104
4.2. Type et période d'étude :	106
4.3. Population d'étude :	107
4.3.1. Critères d'inclusion :	107
4.3.2. Critères de non inclusion :	107
4.4. Organisation des activités de dépistage du cancer du col utérin :	108
4.4.1. Déroulement du dépistage dans les centres de santé de la commune VI:	108
□ Matériels de travail:	109
4.4.1.1. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus :	

4.4.1.2. Suivi des patientes :.....	110
4.5. Collecte des données :.....	110
4.5.1. Contrôle de qualité :.....	112
4.6. Aspects éthiques :	113
4.7. Analyses statistiques :	114
5. RÉSULTATS	115
5.1. Description générale :.....	115
5.2. Profil des femmes :	115
5.2.1. Régime matrimonial :.....	117
5.2.2. Méthodes contraceptives :	119
5.2.3. La gestité :.....	119
5.2.4. Mode d'admission :.....	121
5.3. Dépistage du cancer du col utérin :.....	121
5.3.1. Répartition des femmes selon l'année de dépistage :.....	121
5.3.2. Dépistage par IVA/IVL :.....	122
5.3.3. Histologie :.....	123
5.3.4. Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon le type de visite : ..	124
5.3.5. L'âge moyen des femmes selon le type de lésion :.....	124
5.3.6. Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité :.....	126
5.3.7. Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses:.....	127
5.3.8. Identification des facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin:	128
5.4. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :	130
5.4.1. Traitement effectué selon le type de lésion :	130
5.5. Couverture en dépistage :.....	131
6. DISCUSSION.....	134
7. RECOMMANDATIONS.....	138
8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	140
9. FICHE SIGNALÉTIQUE	167
10. SERMENT D'HYPPOCRATE	169

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les 20 pays avec l'incidence du cancer du col de l'utérus la plus élevée dans le monde en 2018 [3].	5
Figure 2 : Arrangement linéaire du génome du HPV.	9
Figure 3 : Lésions intraépithéliales de bas grade	37
Figure 4 : Lésions intraépithéliales de bas grade (koïlocytes).	38
Figure 5 : Cellules parakératosiques en grappes épaisses présentant un degré variable d'atypie nucléaire.	39
Figure 6 : Accumulation de glycogène entraînant un halo cytoplasmique.	39
Figure 7 : Lésions intraépithéliales de haut grade.	40
Figure 8 : Lésions intraépithéliales de haut grade.	40
Figure 9 : Lésions intraépithéliales de haut grade.	41
Figure 10 : Carcinome épidermoïde kératinisant.	42
Figure 11 : Autres aspects du carcinome épidermoïde.	42
Figure 12 : Carcinome épidermoïde non kératinisante.	43
Figure 13 : Autres aspects du carcinome épidermoïde non kératinisant.	44
Figure 14 : Diathèse tumorale.	45
Figure 15 : Adénocarcinome endocervical in situ	46
Figure 16 : Adénocarcinome endocervical in situ de type intestinal.	46
Figure 17 : Adénocarcinome endocervical de type habituel.	47
Figure 18 : Adénocarcinome invasif précoce.	48
Figure 19 : Autre motif d'adénocarcinome invasif précoce.	48
Figure 20 : Autres variants d'adénocarcinome invasif précoce.	49
Figure 21 : Carte mondiale illustrant les expériences de vaccination contre l'HPV dans les pays éligibles et non éligibles pour Gavi.	53
Figure 22 Algorithme de dépistage primaire du HPV proposé par un groupe d'experts [232].	61
Figure 23 : Équipement de la cryothérapie.	77
Figure 24 : Bouteille de gaz.	78
Figure 25 : Les instruments nécessaires pour la cryothérapie	80
Figure 26 : Gaz de cryogénie.	81
Figure 27 : Le col immédiatement après la cryothérapie.	82
Figure 28 : Coagulateur à froid de Semm	88
Figure 29 : Instruments nécessaires pour effectuer une colposcopie.	94
Figure 30 : Anse de résection.	94
Figure 31 : Boule de cautère.	94
Figure 32 : Cône de biopsie.	97

Figure 33 : Sutures à 3 et 9 heures pour minimiser les saignements pendant la conisation.....	97
Figure 34 : Technique de la biopsie conique (a,b).	98
Figure 35 : Cratère après biopsie conique.	98
Figure 36 : la carte sanitaire de la commune VI du District de Bamako.	105
Figure 37 : Proportion des femmes dépistées pour le cancer du col utérin selon les tranches d'âge.	115
Figure 38 : Répartition des femmes selon les années de naissance.	116
Figure 39 : Répartition des femmes en fonction de l'âge et l'année du dépistage.	117
Figure 40 : Régime matrimonial des femmes dépistées provenant de la commune VI.	118
Figure 41 : Évolution temporelle de la pratique de la polygamie.	118
Figure 42 : Utilisation de méthode contraceptive.....	119
Figure 43 : Répartition des femmes dépistées selon la gestité.....	120
Figure 44 : Répartition des femmes selon les années de naissance et la gestité.	120
Figure 45 : Répartition des femmes selon le mode d'admission.	121
Figure 46 : Répartition des femmes selon les années.	122
Figure 47 : Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon le mode d'admission.	124
Figure 48 : Âge moyen des femmes selon le type de lésion.	125
Figure 49 : Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge.	126
Figure 50 : Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité.	127
Figure 51 : Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.	128
Figure 52 : Traitement réalisé selon le type de lésion.	131
Figure 53 : Couverture en dépistage selon les tranches d'âge.	132
Figure 54 : Couverture en dépistage du cancer du col utérin par aire de santé.	133

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Aspects moléculaires et fonctions de transformation des protéines du HPV.	11
Tableau 2 : Caractéristiques du test HPV urinaire: estimations groupées [231]. 60	
Tableau 3 : Comparaison des stratégies de dépistage pour la détection des anomalies du col utérin (CIN 3+) lors d'un cycle de dépistage auprès de 40 901 femmes [230].	62
Tableau 4 :Profondeur de destruction des tissus.	78
Tableau 5 : Complications de la cryothérapie [263].	83
Tableau 6 : Taux de guérison de la cryothérapie [263].	84
Tableau 7 : Modalité de traitement pour les lésions CIN.	92
Tableau 8 : Procédure de la résection électrochirurgicale à l'anse	93
Tableau 9 : Conisation au laser.	99
Tableau 10 : Complications majeures de la conisation	100
Tableau 11 : Comparaison des hémorragies entre conisation laser et conisation au bistouri froid.	100
Tableau 12 :Définition des variables étudiées.	111
Tableau 13 : Résultats du test IVA.	122
Tableau 14 : Résultats du test IVL.	123
Tableau 15 : Résultats de l'histologie.	123
Tableau 16 : Identification de facteurs de risque des lésions selon un modèle de régression logistique.	129
Tableau 17 : Traitement effectué chez les femmes dépistées pour le cancer du col utérin	130
Tableau 18 : Couverture en dépistage par aire de santé.	133
Tableau 19 : Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus selon la littérature africaine.	136

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACIP	: Commuté on immunization practice
ADN	: Adénosine Désoxyribonucléique
AINS	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ASCCP	: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASC-US	: Cellules malpighiennes atypique d'importance indéterminée
CIN	: Carcinoma intra epithelia neoplasia
CIS	: Carcinome in situ
CSCOM	: Centre de Santé Communautaire
CSREF	: Centre de Santé de Référence
DTC	: Diphtheria-tetanus-pertissus third dose
DTC	: Directeur Technique du Centre
EGF	: Epidermal Growth Factor
EGFR	: Epidermal Growth Factor Risk
FDA	: Food and Drug of American
FHIT	: Histidine tetrad fragile
GAVI	: Global alliance vaccine international
HPV	: Human Papilloma Virus
HPV-HR	: Human Papilloma virus High Risk
HPV-LR	: Human papilloma virus Low Risk
HTERT	: Télomérase humaine
IST	: Infection Sexuellement Transmissible
IVA	: Inspection visuelle après application de l'acide acétique
IVD	: Inspection visuelle directe
IVL	: Inspection visuelle après application du lugol
JCS	: Jonction pavimento-cylindrique

KD	: Kilo Dalton
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LEEP	: Loop electrosurgical excision procedure
LIE	: Lésion intra épithéliale
LIEBG	: Lésion Intraépithiale de bas grade
LIEHG	: Lésion intraépithiale de haut de grade
MST	: Maladie Sexuellement Transmissible
OMS	: Organisation Mondiale de Sante
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PDZ	: Protein Domain
PIB	: Produit intérieur brut
PR	: Parakeratosique
PRB	: Protéine du retinoblastome
RAD	: Résection à l'anse diathermique
TAA	: Test à l'acide acétique
TAC	: Transit Amplifying Cells
TSR	: Réponse sentinelle trophique
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine

1. INTRODUCTION

Le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde. On estime à 570 000 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2018. Plus de 85% de la charge mondiale concerne les pays à faibles ressources ou à faibles revenus, où il représente 13% de tous les cancers féminins. Les régions les plus exposées sont l’Afrique de l’Est et de l’Ouest, avec un risque cumulé de 3,8%, l’Afrique australe (2,9%), l’Asie centrale et centrale (2,6%), l’Afrique centrale et l’Amérique du Sud (2,5%). Globalement, le ratio mortalité: incidence est de 52%. En fait, le cancer du col utérin a été responsable de plus 300 000 décès en 2018, dont 88% dans les pays en développement. On prévoit que d’ici 2030, 98% des décès par cancer du col utérin surviendront dans des pays à faibles ressources [1]. Le cancer du col utérin est une maladie évitable et curable en raison de sa longue phase précancéreuse et la capacité d’identifier les lésions précoces par examen direct. Toutefois, on estime que seulement 5% des femmes dans les pays à faibles ressources font l’objet d’un dépistage approprié du cancer du col utérin [2]. À cet égard, le Mali a mis au point un programme de dépistage du cancer du col utérin depuis 2001. Cependant, jusqu’en 2010, la couverture en dépistage était inférieure à 20%. Ainsi, de juillet 2016 au 31 décembre 2017, l’association des femmes d’orange Mali a financé une campagne de dépistage du cancer du col utérin intitulé « Week-end 70 » dont l’objectif principal était de dépister 70% des femmes dans le District de Bamako sur une période de 3 ans. Ce document rapporte les résultats de la première phase de la campagne de même que les données avant la campagne.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général :

Évaluer le bilan des activités du dépistage du cancer du col dans la commune VI du District de Bamako.

2.1.1. Objectifs spécifiques:

1. Décrire le profil sociodémographique et obstétrique des femmes ayant participé au dépistage du cancer du col de l'utérus.
2. Déterminer la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus chez les femmes provenant de la commune VI du District de Bamako.
3. Identifier les facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses.
4. Décrire la prise en charge des femmes testées positives au dépistage.
5. Déterminer la couverture en dépistage chez les femmes de 15 ans et plus de la commune VI du District de Bamako.

3. GÉNÉRALITÉS

3.1. Anatomie du col de l'utérus:

Le col de l'utérus (en latin pour «cou») est un segment étroit et cylindrique de l'utérus; il pénètre dans le vagin par la paroi vaginale antérieure et se situe, dans la plupart des cas, à angle droit. Chez les patientes d'âge moyen, le col utérin mesure 2 à 4 cm de long et est contigu à la face inférieure du corpus utérin. La zone de jonction entre le corps utérin et du col utérin est appelée l'isthme; cette zone est marquée par une légère constriction de la lumière. En avant, le col de l'utérus est séparé de la vessie par le tissu graisseux et est relié latéralement au ligament large et au paramètre (par lequel il reçoit son apport sanguin). La partie intravaginale inférieure du col de l'utérus, un segment libre qui fait saillie dans le dôme vaginal, est recouverte de membrane muqueuse. Le col de l'utérus s'ouvre dans la cavité vaginale par l'orifice externe. Le canal cervical s'étend de l'orifice externe anatomique à l'orifice interne, où il rejoint la cavité utérine. L'orifice interne histologique est le lieu où il y a une transition des glandes endocervicales aux glandes endométriales. La partie intravaginale du col de l'utérus (Portio vaginalis, exocol) est recouverte d'un épithélium malpighien stratifié qui est essentiellement identique à l'épithélium du vagin. La muqueuse endocervicale est disposée en plis ramifiés (plis palmées) et est tapissée d'épithélium cylindrique. Le stroma du col de l'utérus est constitué d'un tissu conjonctif avec des fibres musculaires stratifiées et d'un tissu élastique. Le tissu élastique se trouve principalement autour des parois des gros vaisseaux sanguins.

L'épithélium malpighien stratifié de la partie vaginale est composé de plusieurs couches classiquement décrites comme étant basales, parabasales,

intermédiaires et superficielles. La couche basale consiste en une seule rangée de cellules et repose sur une fine membrane basale. C'est la couche dans laquelle se produit la mitose active. Les couches parabasale et intermédiaire constituent ensemble la couche de cellules épineuses, qui est analogue à la même couche de l'épiderme. L'épaisseur de la couche superficielle varie en fonction du degré de stimulation par les œstrogènes. Il s'agit principalement de cellules aplaties présentant un degré croissant d'acidophilie cytoplasmique vers la surface. L'épaisseur et la teneur en glycogène de l'épithélium augmentent après la stimulation par les œstrogènes et expliquent l'effet thérapeutique des œstrogènes dans la vaginite atrophique. La coloration du glycogène dans l'épithélium normal de la partie vaginale est la base du test de Schiller.

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

❖ Incidence:

Le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes en 2018, avec environ 569 847 nouveaux cas dans le monde [3]. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Amérique centrale et du Sud et en Afrique subsaharienne. Environ 35 cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués pour 100 000 femmes, contre environ 7 cas pour 100 000 en Amérique du Nord. Environ 23 femmes sur 100 000 meurent d'un cancer du col utérin en Afrique subsaharienne, contre environ 3 sur 100 000 en Amérique du Nord. Les taux sont les plus bas au Moyen-Orient, en Amérique du Nord, en Australie et en Nouvelle-Zélande, en Chine et dans certaines régions d'Europe occidentale (Figure n°1). Le fardeau disproportionné du cancer du col utérin en Afrique subsaharienne, dans certaines parties de l'Amérique latine et des Caraïbes et ailleurs dans les populations médicalement moins desservies est principalement dû à l'absence de dépistage [4].

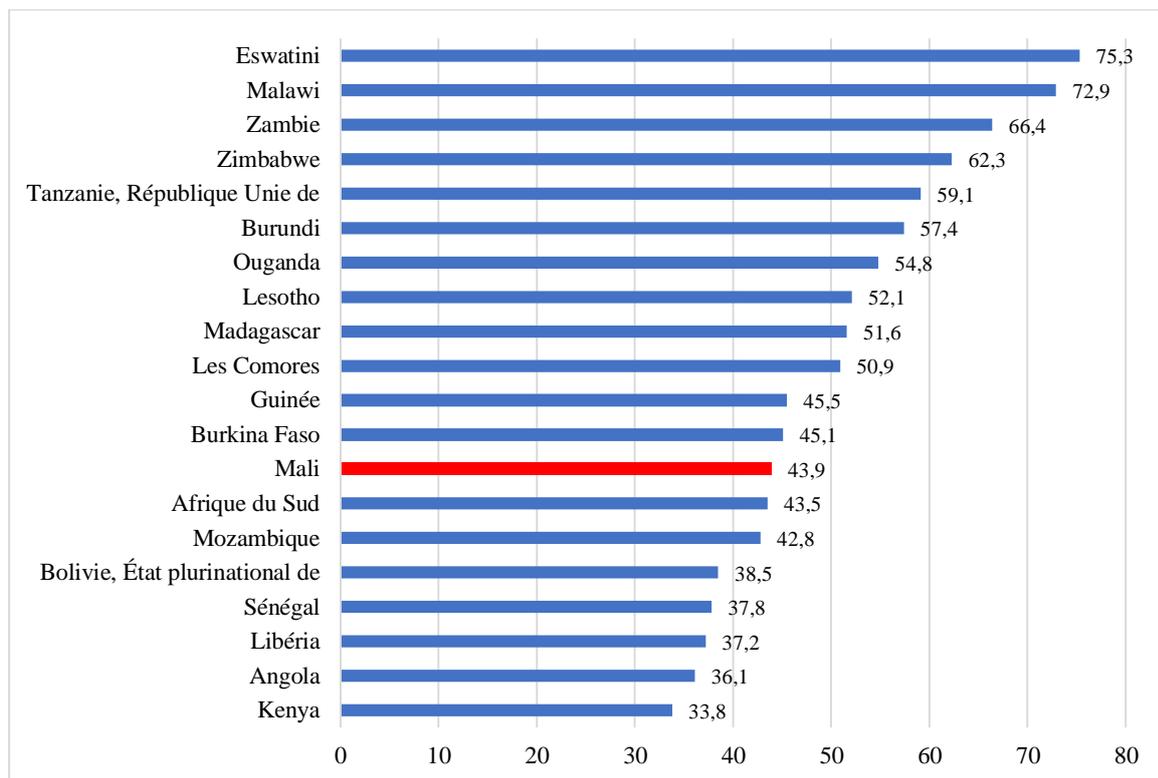


Figure 1 : Les 20 pays avec l'incidence du cancer du col de l'utérus la plus élevée dans le monde en 2018 [3].

❖ Mortalité:

Le cancer du col utérin était la quatrième cause de décès par cancer chez les femmes dans le monde en 2018, avec environ 311 365 décès [3]. En 2012, près de 90% des décès par cancer du col utérin sont survenus dans des régions en développement: 60 100 décès en Afrique, 28 600 en Amérique latine et dans les Caraïbes et 144 400 en Asie. L'Inde, deuxième pays le plus peuplé du monde comptait de 25% (67 500) des décès par cancer du col utérin. En Afrique orientale, centrale et australe, ainsi qu'en Mélanésie, le cancer du col utérin est la principale cause de décès par cancer chez les femmes [4]. Les taux ont diminué aux États-Unis d'Amérique, en Suède et au Royaume-Uni, mais sont restés inchangés ou ont légèrement augmenté au fil des ans en Équateur et en Espagne. Cette différence de taux de mortalité résulte principalement de l'absence de programmes de dépistage efficaces visant à détecter et à traiter les

lésions précancéreuses dans les pays en développement [5]. Les programmes complets basés sur le dépistage par frottis vaginal n'ont pas été correctement mis en œuvre dans la plupart des pays en développement car, dans la plupart de ces pays où le dépistage par frottis est disponible, il n'est souvent accessible qu'à une faible proportion des femmes par l'intermédiaire de prestataires de soins de santé privés, ou il est offert principalement aux jeunes femmes dans des centres de santé maternelle ou infantile ou des centres de planification familiale où la population dépistée n'est généralement pas à haut risque. Par conséquent, ces approches ont eu peu d'effet sur la morbidité et la mortalité dans les pays en développement par rapport à la plupart des pays développés qui ont mis en œuvre depuis longtemps des programmes de dépistage complets basés sur le frottis (Pap) [4].

❖ **Tendances globales:**

La grande variation géographique des taux de cancer du col utérin reflète les différences dans la disponibilité du dépistage, qui peut détecter et permettre l'élimination des lésions précancéreuses. En outre, le dépistage permet également de détecter une infection à HPV, laquelle peut être traitée en conséquence. Le taux de mortalité par cancer du col utérin a diminué de 65% au cours des quatre dernières décennies dans la plupart des pays développés, tels que plusieurs pays occidentaux, où des programmes de dépistage ont été établis de longue date [1, 4]. Par exemple, en Norvège, les taux de mortalité par cancer du col utérin sont passés de 6,3 pour 100 000 en 1970 à 1,5 pour 100 000 en 2011 [4]. Les taux ont également diminué dans certaines zones à forte incidence, notamment la Colombie, les Philippines et l'Inde, probablement en raison de l'amélioration des activités de dépistage et des meilleures conditions socio-économiques [4]. La raison de la diminution de la mortalité dans ces pays développés est la disponibilité d'un test de dépistage simple appelé «Pap test

(frottis cervico-vaginal)». Le Pap test détecte les modifications précancéreuses du col utérin avant leur progression vers un cancer invasif. Contrairement à cette tendance favorable, il existe de grandes variations entre les pays à revenus élevés et à faibles revenus, avec des taux d'incidence allant de 4,4 à 75,9 pour 100 000. On pense que ces contrastes reflètent à la fois les différences d'exposition aux facteurs de risque tels que les HPV 16 et 18 oncogènes, ainsi que la protection induite du dépistage. Les infections sexuellement transmissibles (IST) associées à des types d'HPV oncogènes constituent le principal facteur étiologique du cancer du col utérin [4]. Ce type d'HPV oncogène est largement fréquent chez les personnes ayant plusieurs partenaires sexuels, par rapport à celles ayant un seul partenaire sexuel, d'où les différences d'exposition aux facteurs de risque (HPV 16 et 18) du cancer du col de l'utérus. Les taux de cancer du col utérin seraient en augmentation en Ouganda et dans certains pays d'Europe orientale tels que l'Estonie, la Lituanie et la Bulgarie [4, 6]. Les femmes les plus touchées sont des femmes plus jeunes dans plusieurs pays, notamment en Europe, en Asie centrale, au Japon et en Chine. On pense que cette tendance observée dans la cohorte reflète l'augmentation de la prévalence du HPV à haut risque résultant de l'évolution des comportements sexuels. Les taux de cancer du col de l'utérus exceptionnellement bas au Moyen-Orient et dans certaines régions d'Asie reflètent probablement la faible prévalence des infections à HPV due à la désapprobation de la société pour une activité sexuelle extraconjugale.

3.2.1. Human papillomavirus

❖ Généralités sur « Human papillomavirus (HPV) », cycle de vie et génome :

“Pour éviter les critiques, ne fait rien, ne dit rien, ne soit rien”

Elbert Hubbard (écrivain).

Les papillomavirus humains (HPV) appartiennent à la famille des papovaviridae. La structure virale consiste en une capsid de 72 capsomères. Les capsomères sont deux protéines structurales: la protéine L1 tardive de 57 kD (80% de la particule virale) et la protéine L2 de 43–53 kD de capsid mineure [7]. L'absence d'enveloppe des HPV les rend stables et les fait demeurer contagieuses pendant des mois dans des environnements hostiles [8]. Les HPV sont présents chez les vertébrés supérieurs, cependant, ils présentent un schéma de spécificité pour l'espèce, mais la transmission horizontale des non-primates aux humains n'a pas été rapportée. Les HPV causent une infection locale dans les épithéliums stratifiés et induisent une réplication productive avec différenciation dans un épithélium non aigu, mais produisent une maladie chronique sans propagation de virus et / ou virémie. Le cycle de vie du HPV est associé au programme de différenciation des cellules épithéliales.

Dans les cellules épithéliales normales, les seules cellules en division active sont présentes dans les couches basales de l'épithélium stratifié, qui est essentiellement formé de «cellules d'amplification du transit» (TAC : transit amplifying cells en anglais) et de cellules souches. Les cellules qui prolifèrent et peuvent se différencier de manière terminale sont le TAC et les cellules, qui ont le potentiel de proliférer indéfiniment, sont des cellules souches, bien qu'elles se divisent rarement afin de reconstituer le pool de TAC [9]. Après une infection virale, les HPV déposent leur génome d'ADN double brin dans les noyaux des cellules infectées et deviennent des plasmides ou des épisomes extra-chromosomiques [10]. Le HPV pénètre dans les cellules de la couche basale de l'épithélium qui est exposé par microabrasion [10]. Le génome de HPV comporte trois régions génomiques, les gènes E et L, numérotées en fonction de la taille: région précoce (E) de 4 kb codant pour des protéines non structurales,

région tardive de 3 kb (L) codant pour deux protéines de capsid (L1, L2) et une longue région de contrôle (LCR) non codante qui régule la réplication virale et l'expression des gènes (Figure n°1). Le cycle de vie du papillomavirus est lié au programme de différenciation des cellules épithéliales infectées et infecte les cellules épithéliales basales de la couche cellulaire unique de l'épithélium en division active. Bien que l'intégrine-6 ait été liée, les récepteurs du HPV n'ont pas été caractérisés [11]. L'ADN du HPV viral se trouve dans les noyaux des cellules hôtes infectées en faible nombre de copies et subit récemment une différenciation en direction de la surface de l'épithélium. Le mécanisme change lorsque l'ADN du HPV est présent dans des cellules en différenciation terminale; le virus se réplique en un grand nombre de copies, les gènes tardifs sont exprimés et le virus de la descendance est produit [12]. Les HPV ne sont pas des virus lytiques et le virus de la descendance est rejeté dans l'environnement sous la forme d'une cargaison dans les squames épithéliales. Cette section aborde les différents mécanismes de transformation et les rôles que jouent le HPV dans la cancérogenèse cervicale.

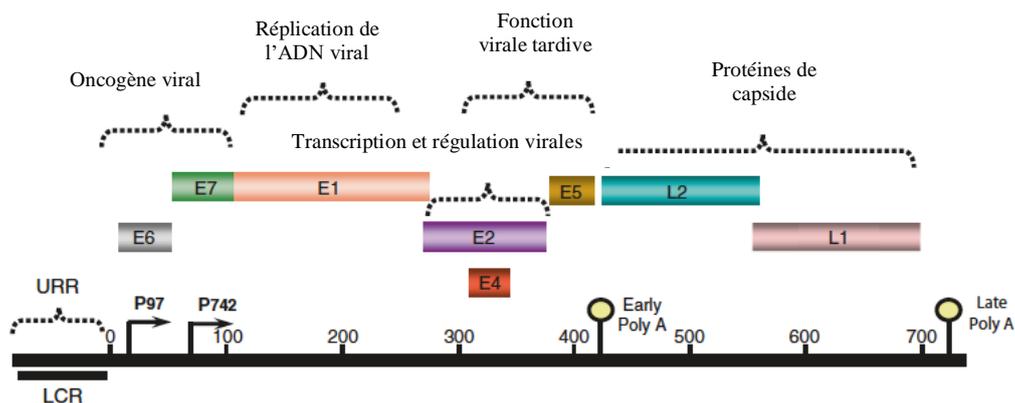


Figure 2 : Arrangement linéaire du génome du HPV.

Le génome du HPV est petit (8 kb), circulaire et avec ADN double brin. Il existe huit cadres de lecture ouverts (ORF) exprimés à partir d'un transcrite polycistronique unique transcrite à partir d'un seul brin d'ADN. La région régulatrice en amont (URR) se situe dans la région non codante et régule la transcription et la réplication virales. Les gènes du HPV sont régulés lors de la différenciation par le promoteur précoce du virus (P97), le promoteur dépendant de la différenciation tardive (P742) et les signaux de polyadénylation (PolyA). Les protéine E6 et E7 sont des oncogènes responsables de la compétence de réplication. E1 et E2 sont des gènes de réplication de

l'ADN viral et de régulation de la transcription virale. E4 et E5 sont des gènes pour les fonctions virales tardives et L1 et L2 sont des gènes pour les capsides de protéines.

❖ Mécanismes de transformation des oncoprotéines viraux du HPV :

Le potentiel des HPV de promouvoir la transformation maligne est la clé de la classification à faible risque et à haut risque, établie à partir des observations des types d'HPV retrouvés dans les cancers à haut risque (HR-HPV) et ceux trouvés dans les lésions bénignes à faible risque (LR-HPV) et par des preuves expérimentales démontrant leurs capacités à modifier la prolifération et la stabilité du génome. Les aspects moléculaires généraux et les fonctions des protéines du HPV sont présentés dans le tableau n°1. Les protéines oncogènes les plus importantes sont E6 et E7, en raison de leur potentiel élevé immortalisant et transformant, à la fois dans les modèles animaux et les modèles «in vitro». Les lésions de dysplasie (de bas et de haut grade) en tant que précurseur du cancer du col utérin sont l'expression des gènes HR-HPV E6 / E7; l'expression des deux gènes contribue à la stabilité génomique et à la progression maligne [13].

[Texte]

Tableau 1: Aspects moléculaires et fonctions de transformation des protéines du HPV.

Protéine virale / élément génomique	Poids/taille moléculaire	Fonction de la protéine virale	Protéines d'interaction avec l'hôte
Éléments non codant			
Région de contrôle longue	500–1000 bp	Origine de réplication et régulation de l'expression des gènes du HPV	TBX2, TBX3, GATA3, FOXA1, c-Myc
Protéines précoces			
E1	68–85 kD	Fonction d'hélicase; essentiel pour la réplication virale et le contrôle de la transcription des gènes	UAF1, USP1, USP12, USP46
E2	48kD	Facteur de transcription virale; essentiel à la réplication virale et au contrôle de la transcription des gènes; ségrégation et encapsidation du génome, régulation de l'apoptose	
E3	Non connu	Fonction non connue	Aucun
E1^E4	10–44 kD	Liaison à la protéine cytosquelettique et aux filaments intermédiaires de la kératine	SRPK1, CK-IF
E5	14kD	Interaction avec les récepteurs EGF / PDGF	Nrdp-1, PDGFR, BAP31
E6	16–18 kD	Intégration avec plusieurs protéines cellulaires; dégradation de p53 et activation de la télomérase	Bak, p300/CBP, ADA3, NFX1–91, Paxillin, Gps2, c-Myc, ERC55, IRF-3, Mcm7, p53, XRCC1, β -Catenin, PSD-95, hDlg2, zo-1, SAP97
E7	~10 kD	Intégration avec plusieurs protéines cellulaires; interaction avec pRB et transactivation de la protéine dépendante de E2F	Famille AP1, α -glucosidase, Cyclin A, Cyclin E complexes, p300, CBP, Pcaf, IGFBP-3, IRF-1, Mi2 β , M2-PK, pRb, pRb-associated pocket proteins, p21CIP-1, p27KIP-1, TAF110,

Protéine virale / élément génomique	Poids/taille moléculaire	Fonction de la protéine virale	Protéines d'interaction avec l'hôte
E8⁺-E2C	20kD	Protéine répressive de transcription et de réplication à longue distance	TATA BOX-bp, HDAC, CK19 NCoR/SMRT complexes, CHD6
Protéines tardives			HSPG, Alpha 6 beta 4 integrin
L1	57 kD	Protéine de capsid majeur	
L2	43–53 kD	Protéine de capsid mineur	SUMO and/or SUMOylated proteins, TRAPPC8, annexin A2, SNX27, TSG101, TBX2, TBX3

[Texte]

La protéine E6 du HPV est une protéine de 150 acides aminés contenant deux motifs de liaison au métal (motif de liaison à la protéine PDZ), qui joue le rôle de centre d'organisation moléculaire pour les voies de transduction du signal cellulaire [14]. Il existe un mécanisme de défense cellulaire qui induit la synthèse d'ADN aberrant et / ou viral en kératinocytes différenciés, ce qui élimine les cellules par des processus sélectifs et spécifiques au type, tels que l'apoptose, la différenciation et la sénescence; le nom de ce mécanisme est "réponse sentinelle trophique" (TSR) [14]. L'un des mécanismes moléculaires de la protéine E6 pour favoriser la malignité dans les cellules épithéliales est l'induction de l'ubiquitination de la protéine TP53 et la dégradation du protéasome par recalage de E6-AP [15]. Un nombre considérable de protéines cellulaires ont été associées à E6 (voir le tableau ci-dessus). Les protéines E6 du HR-HPV éliminent le TSR déclenché par l'expression de E7 par l'inactivation de TP53 [16]. La cassette ORF HPV16 E6 / E7 est régulée par la voie du facteur de croissance épidermique (EGF); il existe un gradient naturel d'expression de l'EGF et de l'EGFR dans l'épithélium stratifié, raison pour supposer que l'EGF module l'épissage E6 / E7 au cours du cycle de vie et la transformation virale [17]. La protéine E7 du HPV est une protéine de faible poids moléculaire d'environ 100 acides aminés sans activité enzymatique intrinsèque. L'oncoprotéine E7 du HPV-16 possède un résidu amino-terminal de 37 aminoacides similaire aux séquences de CR1 et CR2 de la protéine d'adénovirus E1A (Ad E1A). Les séquences CR1 sont responsables de la dégradation et de la transformation cellulaire de la protéine du rétinoblastome (pRB), un suppresseur de tumeur. Les séquences CR2 sont le site de liaison de pRB (LXCXE), nécessaire à la transformation cellulaire. L'extrémité carboxyle de la protéine E7 contient un motif de liaison au métal destiné pour l'association avec les protéines cellulaires de l'hôte, notamment des enzymes modifiant l'histone, afin de contribuer à la transformation maligne. Comme les antigènes AdE1A et

SV40 T, la protéine E7 du HPV interagit avec plusieurs protéines cellulaires de l'hôte (voir le tableau ci-dessus). La capacité de l'antigène E7 du HPV, AdE1A et SV40 T à s'associer à pRB est fondamentale pour la réplication du génome viral. Les protéines E7 dérivées de HR-HPV interagissent avec la pRB plus efficacement que les protéines E7 codées par les LR-HPV [18]. Les protéines interagissant avec E7, y compris les facteurs de transcription, les régulateurs du cycle cellulaire et les enzymes métaboliques, semblent s'associer aux séquences E7 carboxy-terminales [19]. La protéine du site de liaison pRB amino-terminale de la protéine E7 du HPV a été impliquée dans la liaison de l'histone désacétylase, un événement nécessaire pour le cycle de vie viral du HPV [20]. Les oncoprotéines E6 et E7 du HPV-16 sur-régulent le promoteur TGF-beta1 dans les cellules tumorales cervicales [21]. Les oncoprotéines E6 et E7 du HPV ont été impliquées dans la régulation de la voie Wnt / β -caténine [22].

❖ Intégration génomique du HPV et induction de l'instabilité génomique de l'hôte comme étape de base vers la transformation maligne par l'HPV :

Les voies de transduction du signal cellulaire sont dysfonctionnelles dans les tumeurs solides humaines [23], et il a été proposé les étapes minimalement oncogènes nécessaires pour générer des cellules épithéliales humaines transformées en «in vitro». L'expression de l'antigène tumoral de grande taille (T) du virus simien 40 (SV40), de l'antigène tumoral de la petite tumeur SV40 (t), inactive les suppresseurs de tumeurs TP53 et pRb, tout comme le font les oncoprotéines E6 et E7 du HPV. La sous-unité catalytique de la télomérase humaine (hTERT), dont l'HPV E6 peut activer de façon transcriptionnelle, et l'oncogène H-Ras activé sont nécessaires pour transformer les cellules épithéliales primaires humaines [24]. Par conséquent, l'expression des

oncogènes E6 / E7 du HR-HPV fournit les résultats cancérogènes minimaux pour la transformation des cellules épithéliales primaires humaines [25]. Le HPV infecte les cellules épithéliales malpighiennes différenciées (arrêt de la croissance) incompetentes pour soutenir la synthèse du génome, mais la fonction codante du génome d'HPV qui crée et / ou maintient une compétence de réplication du génome dans les kératinocytes différenciés. Au cours du cycle de vie du HPV, il est établi un mécanisme de persistance virale à long terme dans l'épithélium malpighien. Les HR-HPV ont développé des mécanismes moléculaires spécifiques pour maintenir l'évasion immunitaire de l'hôte et échapper à la progéniture de garantir la descendance virale, sans pour autant induire un processus oncogène, qui n'est pas la fonction naturelle de l'infection par l'HPV. L'un des événements de la carcinogenèse induite par l'HPV est l'intégration du génome d'HPV dans un chromosome de l'hôte et c'est probablement un mécanisme viral défaillant. L'intégration du génome du HPV survient dans des sites fragiles communs du génome humain [26], mais il n'y a pas de zones sensibles apparentes pour l'intégration et aucune preuve de mutagenèse insertionnelle [27]. Les protéines E1 et E2 du HPV jouent un rôle dans la réplication virale.

La protéine E2 du papillomavirus agit:

- (i) en tant que facteur de transcription de l'ADN en interagissant avec des motifs spécifiques (ACCN6GGT) dans la région LCR [28];
- (ii) en tant qu'activateur de transcription ou répresseur de transcription dans les kératinocytes [29];
- (iii) s'associe avec l'ADN viral hélicase E1 pour moduler l'expression des gènes viraux, afin d'accroître la reconnaissance de l'origine et la réplication du génome viral [30];

- (iv) joue un rôle dans la ségrégation du génome viral lors de la division cellulaire en liant les génomes viraux à des chromosomes mitotiques [31];
- (v) en association avec des chromosomes mitotiques par interaction avec la protéine humaine à bromodomaine Brd4 [32].

L'intégration du génome HPV au génome de l'hôte suit un schéma spécifique majeur concernant la fonction du génome du HPV, ce qui a pour conséquence l'expression maintenue consistante des gènes viraux E6 et E7, alors que d'autres régions de l'ADN du génome viral (telles que la région E2) sont supprimées et / ou leur expression est perturbée [33]. La perte de l'expression de la protéine E2 est significative et entraîne une dérégulation de l'expression des protéines E6 et E7; lorsque cela se produit avec l'HPV-16, une expression et une stabilité accrues des protéines E6 / E7 après l'intégration du génome surviennent [34], et des altérations de l'expression des gènes spécifiques des cellules de l'hôte apparaissent [35]. Les cellules infectées avec le génome d'HPV intégré qui expriment E6 / E7 présentent un avantage de croissance sélective par rapport aux cellules infectées hébergeant le génome HPV épisomique. La poursuite de l'expression de E6 / E7 dans les cellules cancéreuses du col utérin est un processus obligatoire pour le maintien du phénotype transformé [36]. Les intégrations des HPV 16 et 18 dans les lésions de haut grade sont accompagnées d'anomalies chromosomiques [37]. Les génomes HR-HPV sont intégrés dans le génome de l'hôte dans les cancers les plus invasifs, ce qui accroît la capacité des types HR-HPV à s'intégrer dans l'ADN de l'hôte par rapport à ceux de types à faible risque [38]. L'ADN extra-chromosomique du HPV se trouve dans les lésions bénignes et de bas grade et l'intégration du HPV dans les lésions précancéreuses de grade 2/3 telles que la néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN2 / 3). Les types LR-HPV sont rarement intégrés aux tumeurs, ce qui a été démontré par l'absence d'études de transcrits

E2 complets d'échantillons de tissus de patientes présentant des antécédents de papillomatose respiratoire récurrente et bénigne développant un cancer du larynx [39]. L'intégration du HPV perturbe le gène E2 [40] de telle sorte la détermination de l'absence d'amplification des séquences E2 a donc été considérée comme un marqueur moléculaire d'intégration ou de progression dans le cancer du col utérin; malheureusement, les résultats obtenus sont ambigus. La détection des transcrits de gènes précoces par PCR (polymerase chain reaction) à transcription inverse est plus sensible dans les cancers ainsi que dans les échantillons cervicaux bénins ou dysplasiques, dans lesquels la présence de génomes intégrés est corrélée à la gravité de la maladie, en particulier pour l'HPV 18 [41]. L'intégration des génomes du HPV est une étape ratée qui affecte l'expression des gènes viraux et de hôtes. La synthèse accrue de la protéine E7 est en corrélation avec l'intégration de l'ADN viral, où l'ADN viral intégré confère des avantages de croissance et des modifications cellulaires phénotypiques avec une néoplasie de haut grade par rapport aux cellules d'ADN viral extra-chromosomique. Le schéma de perturbation dans le génome viral ne survient pas dans le génome de l'hôte. Au contraire, l'intégration des séquences d'ADN du HPV utilise des sites préférentiels de chromosomes humains et suggère un modèle d'intégration non aléatoire, par exemple dans les carcinomes du col utérin. Il a été observé une intégration du HPV dans et autour du gène hTERT, ce qui a entraîné une augmentation de l'expression de hTERT [42], ou l'ADN de HPV 18 a été trouvé intégré à proximité du gène c-myc dans plusieurs cancers du col de l'utérus, mais il n'a étonnamment pas été observé une régulation positive de l'expression du proto-oncogène endogène [42]. Des séquences d'ADN des HPV 16 et 18 ont été trouvées intégrées en particulier à des loci chromosomiques appelés sites fragiles communs dans les cancers du col utérin [42]. Une association entre la perte d'expression de l'histidine tétrade

(FHIT) fragile et la progression de la CIN positive à l'HPV16 a été démontrée [43]. Les cancers cervicaux invasifs exprimant les transcrits des protéines E6 et E7 du HR-HPV contiennent une transcription FHIT normale, alors qu'une faible quantité de transcrits viraux ont été détectés lorsque la FHIT était exprimée anormalement, ce qui suggère que les protéines E6 et E7 pourraient être réprimées en présence d'aberrations FHIT [44]. Une revue de l'intégration des sites d'intégration du HPV dans la dysplasie cervicale et le cancer a conclu que l'intégration est répartie de manière aléatoire sur le génome entier de l'hôte avec une prédilection pour les sites génomiques fragiles [45]. La modification des gènes de la cellule hôte qui interfère avec l'expression ou la fonction des gènes viraux contribuera éventuellement à l'évasion immunitaire; la progression tumorale et l'invasion sont un événement important pour la transformation cellulaire maligne [46]. Nous devons continuer à rechercher la pertinence physique et fonctionnelle des gènes viraux et cellulaires dans les mécanismes de transformation médiés par l'HPV, car des preuves expérimentales pourraient indiquer que la fonction principale de l'intégration du HPV est la conservation et la stabilisation de l'expression du gène HPV. La carcinogenèse humaine est considérée comme une maladie d'instabilité génomique [47]. Les tumeurs solides humaines présentent toutefois une aneuploïdie; les cellules humaines transformées «in vitro» générées conservent la stabilité de leur génome [48]. Par conséquent, l'instabilité génomique n'est pas une manifestation générique de la transformation oncogénique, mais représente une caractéristique de la cellule tumorale pour acquérir les altérations génétiques nécessaires à la survie et à l'expansion clonale au sein du microenvironnement en évolution néoplasique émergent [49]. Récemment, il a été démontré qu'au-delà de l'immortalisation induite par l'HPV, les aberrations chromosomiques sont inversement corrélées à la capacité d'immortalisation du type HPV, ce qui signifie que les types HR-

HPV avec une réduction de capacité d'immortalisation nécessitent davantage d'aberrations génétiques des cellules hôtes pour faciliter l'immortalisation et ceci pourrait expliquer les différences de prévalence de type HPV dans les cancers du col utérin [50]. L'expression combinée des protéines E6 et E7 des HR-HPV dans les cellules cancéreuses du col utérin provoque l'inactivation des voies suppressives des tumeurs p53 et pRb et induit l'activation de la télomérase; ces voies de transduction du signal sont perturbées dans la majorité des tumeurs solides humaines et constituent un sous-ensemble minimal de hits oncogènes pour générer des cellules humaines transformées «in vitro» [23]; des événements oncogènes complémentaires tels que l'expression E6 / E7 sont nécessaires à la transformation «in vivo» et «in vitro». Les carcinomes cervicaux présentent des anomalies chromosomiques [51], telles qu'un gain spécifique au niveau chromosome 3q pour la transition d'une dysplasie sévère associée au HR-HPV vers le carcinome invasif [52]. L'oncoprotéine E7 du HPV-16 contribue à l'instabilité génomique en induisant des erreurs de duplication du centrosome et en générant des défauts mitotiques et une aneuploïdie dans les cellules épithéliales humaines normales, ainsi que les mitoses multipolaires caractéristiques dans les lésions cervicales [53]. Des anomalies centrosomiques apparaissent à la suite de défauts de cytokinèse et / ou de division cellulaire, survenant principalement dans les cellules qui ont également accumulé des anomalies nucléaires [54]. Des anomalies mitotiques associées sont également présentes dans les cellules exprimant l'HPV-16 épisomal à faible nombre de copies, de manière similaire aux lésions de bas grade associées au HPV [55], mais l'incidence de ces altérations augmente dans les cellules lorsque le génome du HPV est intégré au génome de l'hôte [56]. L'expression de la protéine E7 du HPV induit des erreurs de duplication du centrosome et centriole primaires dans les cellules diploïdes normales, mais le mécanisme reste inexpliqué [57].

L'expression de la protéine E7 du HPV a la capacité de cibler les membres de la famille de pRB et peut expliquer la raison pour laquelle l'expression de E7 du HPV-16 entraîne une incidence accrue d'anomalies du centrosome dans les fibroblastes d'embryons de souris causée par l'absence d'expression de pRB, p107 et p130 [54]. Des anomalies du centrosome ont également été détectées dans les lésions cervicales [55]. L'expression de E7 du HPV-16 fonctionne comme un mutateur mitotique en raison de l'augmentation des erreurs mitotiques à chaque tour de la division cellulaire, induisant la plasticité génomique pour l'acquisition de mutations cellulaires qui contribuent à la progression maligne [56]. La présence de cassures de l'ADN double brin dans les cellules exprimant E6 / E7 de l'HPV-16 constitue une rationalisation mécaniste de ce qui facilite l'intégration du génome d'HPV et explique pourquoi il accompagne la progression maligne [58]. Cependant, l'intégration des génomes oncogènes du HPV dans les lésions cervicales est une conséquence plutôt que la cause de l'instabilité chromosomique induite par l'expression dérégulée des oncogènes E6-E7 du HR-HPV [59], et il y a un gain du gène TERC (Telomerase RNA component) de la télomérase humaine comme événement génétique associé important au cours de la progression de la dysplasie en cancer du col utérin [60].

❖ Profil des infections cervicales de l'hôte (oncobiome) des lésions précancéreuses et microenvironnement tumoral comme promoteur et amplificateur des mécanismes de transformation associés au HPV :

La recherche sur le microbiome a présenté un développement sans précédent au cours des dix dernières années à cause des grandes avancées des nouvelles technologies de séquençage de l'ADN telles que « Next Generation Sequencing (NGS) [61] ». L'étude du microbiome humain s'est focalisée sur la santé et la

maladie, l'interprétation clinique; cependant, la capacité de comprendre ces études dans le contexte de maladie est moins claire. Les situations pathologiques telles que le cancer ont vu une augmentation de la recherche sur le rôle pathogénique du microbiome. Cependant, la valeur clinique pour interpréter ou utiliser ces résultats scientifiques ne sont toujours faits. L'objectif de cette section est de fournir au clinicien pour apprendre comment la recherche sur le microbiome et le cancer du col à HPV positif peuvent être associés. Le microbiote considère une grande variété de micro-organisme (bactérie, virus, protozoaire, champignon, archaebactérie) et l'écosystème éclectique de chaque individu créant une relation commensale, symbiotique et pathobiont (micro-organisme qui normalement se comporte de façon symbiotique avec leur hôte mais démontre un potentiel pathogénique basé sur les modifications de leur abondance ou des conditions environnementales) qui a généré des focus sur leur rôle dans la carcinogenèse [62]. La nouvelle recherche scientifique s'est focalisée sur les interactions entre le microbiome humain et le développement du cancer, ce qui a été dénommé l'oncobiome (l'interrelation intriqué et l'étude du microbiome humain est ses influences sur la survenue du cancer) [62]. Il est clair que ces études préliminaires ont démontré des relations associatives plus que des liens de causalité, mais la question de savoir si ce domaine de recherche émergent est un paysage sans caractéristique actuellement ou s'il représente un nouveau paradigme sur la recherche sur le cancer telle que rapportée par autres auteurs [63]. Les mécanismes proposés par lesquels les agents infectieux sont suggérés comme cofacteurs associés à la transformation maligne induite par l'HPV sont par interactions biologiques directes, telles que la modification de la réplication et de la transformation de l'HPV et/ou effet indirect, tel que l'inflammation et les dommages de la barrière épithéliale qui protègent contre l'infection à HPV pour faciliter l'accès du virus aux cellules épithéliales cibles.

Les études de laboratoire des années 1970 ont démontré la capacité du virus simplex de type 1 (HSV1) et du virus herpès simplex du type 2 (HSV2) à transformer les cellules du cobaye [64]. La détection inconsistante de l'ADN d'HSV dans les échantillons de cancer du col humain a fait naître les hypothèses de « frapper et courir », qui veulent dire qu'un virus peut être impliqué dans l'initiation ou la transformation maligne mais n'est pas nécessaire pour le maintien du phénotype transformé [65]. HSV2 est un agent infectieux qui a été étudié comme cofacteur potentiel pour le cancer du col. Plusieurs études ont démontré une interaction entre HSV2 et HPV dans la transformation *in vitro* [66]. HSV2 peut supprimer l'expression du gène HPV [67]. HSV induit des clones tumorigéniques dans les kératinocytes qui ont été immortalisés par l'HPV [67]. HSV est un cofacteur dans les mécanismes de transformation cervicale due au HPV mais pas un agent étiologique. Ainsi, les données de laboratoire et les données épidémiologique ne sont pas consistantes avec l'interaction possible de HSV2 dans la transformation épithéliale induite par l'HPV. Une étude de 200 spécimens de cancer du col humain n'a pas détecté de séquence d'HSV2 après utilisation de méthode PCR sensible [68]. L'infection à HSV diminue les niveaux d'inhibiteur de la protéase des leucocytes sécréteurs et entrainer une plus grande susceptibilité pour l'infection à HPV 16 par l'intermédiaire des récepteurs cellulaires hétérotétramères de l'annexine A2, assurant un mécanisme pour expliquer le lien étiologique entre l'HSV et les cancers associés au HPV [69]. Il a été rapporté que d'autres virus de l'herpès infectent le col de l'utérus et il a été démontré que les cellules épithéliales sont transformées dans des modèles «*in vitro*», notamment le cytomégalovirus (CMV) [70], le virus l'herpès humain 6 (HHV-6) [71] et le virus d'Epstein-Barr (EBV) [72], la co-infection par les virus de l'herpès, en particulier le CMV et l'EBV, pourrait être impliquée dans l'intégration du génome de l'HPV-16 et contribuer au

développement du cancer du col utérin [73], mais malheureusement, il n'y a aucune preuve solide du rôle potentiel de ces virus dans les mécanismes de transformation du HPV. D'autre part, le virus adéno-associé (AAV = Adeno-associated virus pour les anglo-saxon) peut avoir un effet protecteur contre les mécanismes de transformation associés au HPV. L'AAV est un parvovirus « helper-dependent » qui a besoin pour sa réplication de la co-infection avec d'autres virus à ADN, tels que l'adénovirus [74]. Dans les modèles «in vitro», l'AAV inhibe l'effet transformant du HPV et, par conséquent, le HPV peut prendre en charge la réplication de l'AAV, ce qui est cohérent avec une possible co-infection HPV / AAV [75]. Des rapports scientifiques ont rapporté que l'AAV supprimait la réplication du papillomavirus par sa protéine Rep78 (une protéine régulatrice majeure non structurale de l'AAV) et interfère avec les facteurs de transcription et l'activité du promoteur du HPV [76]. Néanmoins, les taux élevés d'AAV ont fait diminuer la réplication du HPV, les niveaux faibles l'ont fait augmenter et certaines maladies augmentent la capacité de transformation du HPV [75]. Par interaction directe entre les protéines AAV et les gènes cellulaires, AAV induit la différenciation des cellules tumorales, régule à la baisse les gènes c-Fos et c-Myc, inhibe la prolifération cellulaire et réduit la mutagénicité induite par les agents carcinogènes [77-79]. Enfin, de nombreuses preuves expérimentales et épidémiologiques limitées suggèrent que les virus adéno-associés (AAV) pourraient avoir une activité anti-oncogénique et des effets antinéoplasiques indépendants de l'interaction biologique proposée avec l'HPV [80]. Le risque du cancer du col utérin est accru chez les femmes atteintes du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [81]; les biomarqueurs de patientes séropositives pour le VIH, tels que le taux d'ARN du VIH et le nombre de lymphocytes T CD4 +, sont associés au risque d'infection par le HPV et au cancer du col de l'utérus. Des modèles «in vitro» ont démontré que les

cellules épithéliales peuvent être infectées par le VIH [82, 83], et ont également montré que la protéine TAT du VIH peut co-activer l'HPV [84, 85]; mais malheureusement, il n'existe pas la même corrélation lorsque l'on utilise un système de modèle d'infection «in vivo» [86-88]. L'association entre une infection multiple par l'HPV, un bas niveau du taux de CD4 et les anomalies cytologiques confirme l'interaction de facteurs virologiques et immunologiques dans la pathogenèse du cancer du col utérin [89, 90]. L'infection par l'HPV peut prédisposer à l'infection par le VIH et en faciliter la progression, probablement par interaction avec les protéines du VIH, ce qui renforce l'efficacité des protéines du HPV et contribue peut-être à la perturbation du cycle cellulaire [91]. À l'heure actuelle, il semble improbable que les cellules épithéliales cervicales infectées par l'HPV puissent être co-infectées par le VIH, ce qui limite l'idée selon laquelle les deux virus interagissent biologiquement au niveau moléculaire.

Un agent microbien qui est associé aux infections à HPV chez les patientes atteintes du cancer du col utérin selon les études épidémiologiques est le *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*). Différents mécanismes proposés par lesquels *C. trachomatis* augmente le risque de cancer du col utérin ont été décrits, tels que: (i) un effet anti-apoptotique, étant donné que les cellules infectées sont résistantes à l'apoptose par l'infection persistante par le *C. trachomatis* [92, 93]. Ces effets anti-apoptotiques entraînent la persistance des cellules épithéliales et la résistance que la co-infection au HPV suit le développement d'anomalies chromosomiques et augmente le degré de dysplasie cervicale [94, 95]; (ii) son infection induit les cellules épithéliales cervicales humaines à se séparer les autres des autres à cause de la rupture des jonctions du complexe N-cadhérine / β -caténine dans l'épithélium et augmente l'exposition des cellules basales au HPV [96]; (iii) son infection est

associée à une métaplasie malpighienne et à un ectropion hypertrophique, laquelle est un facteur de risque de néoplasie cervicale [97]; (iv) son infection persistante augmente le risque d'infection par l'HPV à cause de facteurs modulés par l'immunité tels que le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe II induit par l'inhibition de l'interféron γ (IFN γ), ainsi que l'expression du MHC de classe I [98, 99]; (v) par inhibition de la fonction des cellules NK (Natural Killer), diminution de la capacité lytique des cellules NK, réduction de la production de TNF α (Tumor necrosis factor) et d'IFN γ par les cellules NK et ainsi diminué de la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendant [100]; (vi) son infection chronique est associée à un profil de cytokines à prédominance T-helper (Th2) (immunité humorale), alors que les cytokines Th1 (immunité cellulaire) participent au contrôle des microbes intracellulaires tels que *C. trachomatis* et HPV [101]. Une méta-analyse de la co-infection HPV et *C. trachomatis* a montré que les personnes infectées par *C. trachomatis* avaient un risque plus élevé de développer un cancer du col utérin [102]. Sur la base de ces preuves scientifiques, on pourrait considérer qu'il se produit une réponse immunitaire adaptative facilitant l'infection à HPV. Les altérations quantitatives ou qualitatives du MHC de classe I dues à la présence d'antigènes viraux peuvent entraîner la stimulation des cellules NK, capables de tuer un large éventail de cellules infectées par des microbes intracellulaires sans sensibilisation préalable. Au cours de l'inflammation du col utérin, la réponse immunitaire à une infection microbienne joue un rôle dans la tumorigenèse associée à l'HPV et explique les associations de lésions précurseurs et de cancer du col utérin avec un large spectre d'agents pathogènes qui comprend les virus de l'herpès, le *C. trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, le *Neisseria gonorrhoeae*, le *Candida albicans* et les autres [103]. Les mécanismes par lesquels l'inflammation pourrait entraîner

un risque accru de cancer du col de l'utérus ont été mieux décrits pour le *C. trachomatis*. De nombreuses cytokines sécrétées lors d'une infection à *C. trachomatis*, notamment le $\text{TNF}\alpha$ et l' $\text{IFN}\gamma$, pourraient provoquer des lésions tissulaires en induisant l'apoptose de cellules non infectées; les macrophages infiltrants libérant des espèces réactives de l'oxygène (ROS) provoquent des lésions tissulaires majeures [93, 103]. Ces effets entraînent une perturbation partielle de la barrière tissulaire et l'exposition des cellules basales à l'infection à HPV. Par ailleurs, les ROS libérées par les macrophages infiltrants pourraient endommager l'ADN des cellules hôtes et augmenter le risque de lésions précancéreuses et du cancer du col utérin [104, 105], ces mécanismes proposés découlent de l'association entre les réponses inflammatoires de l'hôte et les dommages oxydatifs à l'ADN [106]. Il n'existe aucune preuve scientifique quant à l'effet direct de *C. trachomatis* sur l'ADN de l'hôte ou sur la transcription des gènes du HPV. Un groupe coréen a rapporté que la prédominance de *Atopobium vaginae* (*A. vaginae*), *G. vaginalis* et *Lactobacillus iners* (*L. iners*) avec un manque concomitant de *Lactobacillus crispatus* (*L. crispatus*) dans le microbiote cervical était associé à un risque de CIN, suggérant que la dysbiose bactérienne et sa combinaison avec l'HPV oncogène pourraient être un facteur de risque de néoplasie cervicale [107]. Ce qui suit est l'une des dernières observations sur les mécanismes associés aux infections multiples causées par l'HPV auxquelles nous voulons faire référence et sur les rôles potentiels du microbiome dans les maladies cervico-vaginales. Il y a quelques années, dans certains établissements, un médicament topique anti-HPV était évalué et les méthodes les plus avancées étaient utilisées, le type d'infection à HPV chez les patientes a été détecté; ils ont trouvé une association complexe de multiples infections d'HPV à haut risque chez des patientes en fonction du degré de

dysplasie, ce qui signifie qu'un niveau plus élevé de dysplasie et un nombre plus élevé de types d'HPV à haut risque sont associés à la lésion [108]. La médecine génomique destinée à l'usage clinique courant doit être considérée comme un plan pour le microbiome ou mieux compris comme un "oncobiome". Ces preuves scientifiques suggèrent que la dysbiose microbienne (un état biologique dans lequel la composition microbienne de l'hôte est déséquilibrée vers d'autres micro-organismes comparé à la composition de normale de l'hôte) est associée à une transformation maligne. Que ces associations soient causatives et peuvent donc moduler l'initiation, la progression ou les métastases du cancer en ce moment reste incertain.



3.2.2. Cofacteurs de l'infection à HPV et la progression vers la néoplasie intraépithéliale cervicale :

En plus du sous-type d'HPV et de l'âge avancé au moment de l'infection, les cofacteurs associés à la progression sont un sujet de recherche actif depuis un certain temps et comprennent: l'adhésion au suivi d'évaluation et les recommandations de traitement après le dépistage, le tabagisme, l'utilisation de contraceptif oral à long terme, la parité élevée et la carence nutritionnelle où les taux de folate sont les plus étudiés. Ci-dessous, nous résumons les preuves d'associations entre des cofacteurs présumés associés à une progression vers une CIN2 ou pire chez les femmes infectées par des sous-types d'HPV à haut risque ou à risque intermédiaire, ce qui peut expliquer la prépondérance de résultats plus médiocres chez les Afro-Américains. Nous posons ensuite l'hypothèse des effets multigénérationnels des cofacteurs et de la dérégulation des éléments régulateurs des régions régulatrices épigénétiquement labiles et du risque de cancer ou de progression vers la CIN2 ou pire.

❖ **Tabagisme :**

Depuis la première étude suggérant une association entre le cancer du col utérin et le tabagisme [109], les études épidémiologiques, y compris la plus grande étude regroupant les données de 23 études portant sur 13 541 cas et 23 017 témoins, confirment l'existence d'un lien entre l'usage de la cigarette et le cancer du col invasif, en particulier le carcinome épidermoïde du col de l'utérus [110]. En faveur de ces résultats, la nicotine et la cotinine ont été trouvées sur des tissus cervicaux de femmes qui fument [111], ce qui a conduit à l'interprétation selon laquelle le mécanisme pourrait impliquer l'accumulation de constituants du tabac hydrophiles sur col de l'utérus [112], ce qui pourrait favoriser la progression de la CIN. En outre, une tendance de dose-réponse entre le nombre de paquets-années de cigarettes fumées et la taille de la lésion a été observée après un suivi de six mois [113] et en relation avec le tabagisme passif [114]. Une méta-analyse de suivi des patientes ayant une CIN n'a pas trouvé d'association entre l'usage de la cigarette et l'élimination du HPV [115] ou la persistance [116, 117]. Cependant, une association avec le marqueur de prolifération cellulaire Ki67 a été trouvée [116], suggérant que la progression de CIN2 + associée au tabagisme pourrait être indépendante du HPV. La prévalence de la consommation de cigarettes est plus élevée chez les femmes européennes américaines [118, 119] que chez les Afro-américaines, ce qui rend les différences de consommation de tabac personnelle, une explication improbable des disparités raciales / ethniques dans le risque de CIN2 + et la mortalité par cancer du col invasif, sauf si l'exposition à la fumée de cigarette peut donner lieu à un phénotype plus agressif chez les Afro-Américains.

❖ **La multiparité :**

Une augmentation dose-dépendante du risque du cancer invasif et du carcinome in situ en lien avec la parité a été rapportée dans certaines études [108, 120-125], bien que d'autres études n'ont pas trouvé cette association [120, 126]. Il a été constaté qu'une tendance d'augmentation du risque due la parité n'existait que pour le carcinome in situ (CIS), mais pas pour CIN1 ou CIN2. Il a été rapporté que la prévalence des infections par les HPV 16 et 18 augmentait avec le nombre de grossesse [127], conduisant à l'hypothèse que la suppression immunitaire caractéristique de la grossesse, peut sous-tendre l'association entre la parité et le cancer invasif du col / CIS. En effet, un risque plus élevé de cancer invasif du col a été rapporté chez les femmes dont la réponse immunitaire était réduite, que ce soit dû à une prédisposition génétique [128], iatrogène ou acquis d'une autre manière [129, 130]. Dans une étude de 10 ans de suivi des patientes atteintes d'une CIN [131], aucune association n'a cependant été mise en évidence entre une parité plus élevée et la progression vers la CIN3. Parmi des femmes multiparous, la parité est comparable chez les femmes européennes américaines et les femmes afro-américaines [118] et l'augmentation récente de l'incidence des lésions CIN observée dans les pays développés ne correspond pas avec la baisse des taux de fécondité. Cela suggère que la parité est peu susceptible d'expliquer une morbidité ou une mortalité différente liée à CIN2+.

❖ **Utilisation de contraceptif oral :**

Certaines études ainsi que des méta-analyses portant sur 24 études épidémiologiques auprès 16 573 cas et 35 509 témoins, avons rapporté une multiplication par deux du risque de CIN2 + chez les femmes signalant une utilisation de contraceptifs oraux, et la force de cette association augmentait

avec la durée d'utilisation [123, 125, 132-138]. D'autres rapports n'ont pas trouvé d'association [123, 131, 139-142] ou ont trouvé une association inverse entre l'utilisation de contraceptif oral et la dysplasie cervicale [126]. Cependant, les données de NHANES suggèrent que l'utilisation de contraceptifs oraux est plus faible chez les Afro-Américains que chez les Américains d'origine européenne [118, 119], ce qui suggère que les différences dans la prévalence de l'utilisation de contraceptifs hormonaux sont peu susceptibles de prendre en compte les différences raciales / ethniques observées dans l'incidence du cancer invasif du col et le CIS.

❖ **Disparités génétiques, épigénétiques et ethniques du HPV :**

La méthylation de l'ADN dans le génome viral permet à de nombreux virus de réagir aux signaux environnementaux et de réguler l'expression des gènes afin d'éluder le système immunitaire de l'hôte [143]. Les isolats viraux de l'HPV qui diffèrent par moins de 2% de la séquence d'ADN du gène L1 sont définis comme des variants, et cela est vrai pour tout type d'HPV donné. Le gène L1 code pour la protéine d'enveloppe virale utilisée comme antigène dans les vaccins. Les variants de type HPV semblent se séparer géographiquement [144] et être spécifiques à la race [145]. Sur la base de données provenant de femmes avec une interprétation cytologique de cellules atypiques de signification indéterminée et celles avec des lésions de bas grade, il a été suggéré que la distribution des variants des HPV 16 et HPV 18 pourrait être liée à la race chez les femmes vivant actuellement dans la même région géographique [146]. Les variantes européennes étaient plus susceptibles de persister chez les femmes blanches, tandis que les variantes africaines étaient plus susceptibles de persister chez les femmes afro-américaines. Chez les femmes blanches, les variantes européennes du HPV 16 étaient associées à une

prévalence plus élevée de CIN3 sur deux ans par rapport aux femmes afro-américaines [147]. Les variantes génétiques non européens de la longue région de contrôle (LCR) des HPV16, 18, 52 et 33 ont été systématiquement associés à une prévalence transversale plus élevée et à un risque plus élevé de persistance ou de progression de la CIN [148-153].

Les données générées au cours de la dernière décennie suggèrent également que les modifications épigénétiques de la LCR virale [154-156], des gènes E5 [157, 158], et E6 [154, 155, 159] des génotypes les plus fréquents de l'HPV16 sont associés à une trajectoire modifiée de progression ou de risque de CIN2 +. Compte tenu de ces données, des variantes génétiques et épigénétiques du HPV ont été proposées pour inclusion dans des algorithmes de dépistage, afin d'améliorer la précision. Cependant, ces données sur les variations génétiques et épigénétiques ne sont disponibles que pour quelques génotypes d'HPV à haut risque, notamment les HPV 16, 18, 52, 45 et 33; alors les données provenant de plusieurs groupes suggèrent fortement que la distribution de ces génotypes varie selon la géographie, le bas statut socio-économique et la race / ethnie [149, 160-163].

De nouvelles données suggèrent également que les femmes qui progressent sont souvent infectées par plus d'un génotype d'HPV [160, 161, 163], ce qui laisse penser que la progression pourrait être liée au nombre même, en plus de génotypes spécifiques d'HPV. On a émis l'hypothèse que la distribution des variantes d'HPV associée à la race pourrait résulter à partir de modèles de mélange sexuel à long terme dans la population ou des influences génétiques de l'hôte qui prédisposent de préférence les femmes à établir et / ou à conserver une infection par des variants particuliers [164]. Bien que les différences ethniques dans la distribution des génotypes du HPV et les différences génétiques virales puissent supporter que certaines variations

ethniques ou géographiques pourraient expliquer certaines disparités, le tableau reste complexe. Ensemble, ces données soulèvent la question de savoir si la réduction des disparités en termes d'incidence et de mortalité du cancer du col utérin nécessitera des algorithmes de dépistage comprenant un nombre beaucoup plus important de génotypes d'HPV, de leur génétique et de l'épigénétique.

❖ **Épigénétiques de l'hôte :**

Les mécanismes épigénétiques de l'hôte ont également été étudiés et suggérés pour influencer la prédisposition à l'infection à HPV, ainsi que la progression vers la CIN et le cancer invasif [163, 165, 166]. Les efforts déployés pour identifier les biomarqueurs liés à l'hôte afin de distinguer les anomalies cervicales susceptibles de persister ou de progresser de celles susceptibles de régresser spontanément se sont concentrés sur la génétique de l'hôte [167] et les facteurs épigénétiques [168]. Des modifications épigénétiques stables contribuent au risque de progression [169, 170]. En raison de la facilité relative à mesurer la méthylation de la cytosine de l'ADN génomique au niveau des dinucléotides CpG, la méthylation de l'ADN est la modification épigénétique la plus fréquemment étudiée dans les études épidémiologiques. Cependant, la revue réalisée par Wentzensen et al., 2009 [168] a trouvé que parmi les études évaluant jusqu'à 68 gènes en lien avec le cancer invasif du col ou CIN, seulement quelques-unes avaient de faibles associations avec les niveaux de méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs de gènes ou des éléments répétés. Ces régions ont historiquement été ciblées sur la base d'éléments probants selon lesquels une méthylation aberrante de l'ADN au niveau des régions promotrices conduirait à une transcription silencieuse, et la perte de méthylation de l'ADN au niveau des éléments Alu et LINE se produit fréquemment dans les cas de cancer, où elle est à l'origine d'une instabilité

chromosomique [171]. Bien qu'informatrice, cette portée étroite a empêché l'évaluation de nombreuses régions régulatrices intra-géniques ou inter-géniques [172]. Des approches alternatives repliables et l'approche de pointe pour sélectionner des cibles épigénétiques comprennent l'échelle du génome agnostique de la Illumina humain de 450K [173, 174] et le séquençage de l'immuno-précipitation de l'ADN (MeDIPSeq : Methylated DNA ImmunoPrecipitation sequencing - anticorps) couvrant de 2 à 40% des sites CpG du génome. Soutenues par des données préliminaires, ces approches à l'échelle du génome ont récemment identifié des différences significatives de méthylation de l'ADN dans les régions promotrices de ZNF582, ZNF516 et FKBP6 à empreinte génomique [175] et CADM1 et MAL non marqué [176, 177] mesuré dans l'ADN de biopsies tissulaires ou de cellules cervicales exfoliées de lésions épithéliales malpighiennes de bas et de haut grade [178]; cela fait de ces loci des candidats prometteurs pour l'identification de résultats cytologiques anormaux susceptibles de progresser.

Les loci candidats rapportés jusqu'ici ont été identifiés dans des études cas-témoins, mais la malléabilité de la méthylation est toujours inconnue. Cette ambiguïté temporelle avait rendu leur développement en biomarqueurs difficile à justifier. De plus, la taille des échantillons est limitée et l'identification des biomarqueurs de méthylation de l'ADN manquent de support mécanique corroborant. Il est important de noter que la spécificité tissulaire inhérente aux marques épigénétiques peut entraîner différentes marques de méthylation de l'ADN dans les tissus cervicaux et les cellules cervicales exfoliées. Les cellules cervicales exfoliées constituent le type de cellule le plus abondant et sont fréquemment évaluées dans les programmes de dépistage. L'identification des marques de méthylation prédictives de l'évolution vers un cancer invasif nécessitera des études avec une couverture plus large et plus profonde du

paysage épigénomique. Aussi, la signification fonctionnelle des régions identifiées devra-t-elle être démontrée soit par l'expression du gène, soit par l'état de la chromatine.

3.3. Les lésions précancéreuses du col utérin et

diagnostic :

❖ Histoire des lésions intraépithéliales malpighiennes :

La première lésion intraépithéliale du col de l'utérus décrite a été reconnue en 1886 comme une modification épithéliale non invasive à la suite d'un carcinome épidermoïde invasif [179]. En 1932, le terme «carcinome in situ» (CIS) a été utilisé pour désigner les lésions démontrant une atteinte de l'épithélium de l'épaisseur totale par les cellules néoplasiques [180], reconnues plus tard comme précurseurs du carcinome invasif [181]. Dans les années 1950, les lésions dites «mineures» étaient décrites selon divers termes et proposées comme précurseurs potentiels du CIS [181, 182]. La terminologie «dysplasie» a été introduite en 1953 [183] et Richart et Barron [184] ont suggéré en 1969 que ces lésions intraépithéliales pourraient en réalité représenter un continuum de progression d'une dysplasie légère vers un cancer; Richart a ensuite introduit le terme familier de «néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN)». Dans les années 1970, une distinction était proposée entre les lésions condylomateuses associées à un virus et la dysplasie légère [185]. Ceci est intéressant, car de nombreux pathologistes continuent à faire cette distinction aujourd'hui, en différenciant les lésions plates avec un effet cytopathique lié au HPV et sans expansion de la couche basale («condylome plan», «effet HPV», «koilocytose») de celles avec une légère expansion de la couche basale (dysplasie légère, CIN 1). Cependant, des études réalisées dans les années 1980 ont montré qu'aussi bien le condylome plan et la CIN 1 étaient associés à une distribution similaire de types HPV à

risque faible et à haut risque, et il a été suggéré d'associer le condylome plan à la CIN1 [186-189]. Cette approche est actuellement préconisée par les principaux manuels scolaires sur le terrain [179]. Étant donné que le CIS est généralement inclus dans la définition de CIN3, cela crée effectivement un système à trois niveaux pour toutes les lésions intraépithéliales cervicales liées au HPV.

Il est particulièrement intéressant de noter que, dès les années 1980, la variabilité inter-observateur lors du diagnostic de CIN a été reconnue et que divers systèmes à deux niveaux ont été proposés [190-192]. Un tel système a en fait été adopté pour l'interprétation de la cytologie cervico-vaginale dans le système Bethesda de 1988, qui proposait la terminologie dichotomique de la lésion intraépithéliale (LIE) de haut grade (LIEHG, comprenant CIN 2 et 3) et LIE de bas grade (LIEBG, comprenant CIN 1) [193]. Le système Bethesda a été largement accepté et appliqué dans le monde entier.

Les changements historiques dans la terminologie diagnostique ont souvent été accompagnés de changements dans la prise en charge. Lorsque seul le CIS était reconnu, toutes les femmes présentant une lésion intraépithéliale étaient traitées par hystérectomie. Initialement, il avait été recommandé de traiter de la même manière les lésions moins graves [184], mais après l'acquisition de données concernant chaque grade de lésion, les stratégies de prise en charge ont été modifiées. Sur la base de l'histoire naturelle de la CIN 1 (régression de 57%, persistance de 32%, progression de 11%) [194], les lignes directrices de l'ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) de 2001 prévoyaient son traitement conservateur [195]. Bien que quelques différences aient été notées dans le comportement de la CIN2 par rapport à la CIN3: (régression de 43% contre 32%, persistance de 35% contre 56% et progression de 5% contre 12% vers l'invasion) [195], la probabilité de

persistance ou de progression étant supérieure à celle de régression pour les deux cas, il a donc été recommandé de les exciser ou de les détruire toutes les deux [194]. Cependant, le taux le plus élevé de régression de CIN2 par rapport à la CIN3 a conduit à la recommandation de l'observer plutôt que de la traiter chez les patientes adolescentes, chez lesquelles la prévalence de lésions liées au HPV est élevée mais le cancer invasif est rare [194]. Ces lignes directrices ont été mises à jour en 2006, date à laquelle il a été déclaré que l'observation de la CIN 2,3, sans autre indication, était également acceptable chez les jeunes patientes [196]. En 2012, les lignes directrices de l'ASCCP ont de nouveau été mises à jour.

❖ **Classification générale des tumeurs cervicales :**

De nombreuses lésions néoplasiques et pré-néoplasiques du col de l'utérus sont liées à une infection à HPV, en particulier les sous-types à haut risque. Les papillomes malpighiens sont une prolifération bénigne de l'épithélium malpighien et sont liés aux sous-types d'HPV à faible risque. Le condylome acuminé est une manifestation de l'infection à HPV, principalement dans les groupes à faible risque (HPV 6 et 11). La CIN1 peut contenir à la fois les sous-types d'HPV à haut risque et à faible risque. Les CIN de haut grade (CIN 2 et 3) et les carcinomes épidermoïdes invasifs sont causés par les HPV à haut risque (HPV 16 et 18) et sont associés au génome viral intégré.

Les adénocarcinomes primaires du col de l'utérus sont associés à une infection à HPV à haut risque dans la plupart des cas, voire tous. Le spectre histologique des adénocarcinomes cervicaux comprend les adénocarcinomes habituels endocervicaux, les carcinomes endométrioïdes et les carcinomes mucineux intestinaux habituels, chacun d'eux pouvant être accompagné des lésions in situ correspondantes. Les variantes rares comprennent l'adénocarcinome (adénome malin), l'adénocarcinome villoglandulaire, le

carcinome adénoquameux, le carcinome à cellules adénobasales, le carcinome séreux, le carcinome à cellules claires et les carcinomes neuroendocrines.

❖ **Lésions intraépithéliales de bas grade :**

La LIEBG englobe les lésions qui démontrent les effets cytopathiques du HPV (koilocytose) et la CIN1 ou une dysplasie légère. L'une des raisons amenant à regrouper ces deux entités ensemble est la mauvaise reproductibilité inter-observateur pour la distinction de ces deux cytologies. Par ailleurs, les deux entités partagent un comportement biologique et une prise en charge clinique similaires. Les deux entités affectent généralement les cellules malpighiennes matures. Les noyaux sont généralement agrandis, de 3 fois plus que ceux des cellules malpighiennes intermédiaires, avec une hyperchromasie, chromatine condensée et contours nucléaires irréguliers. Les nucléoles sont rarement observés. La bi et la multinucléation sont fréquentes (Figure n°3). Outre les modifications nucléaires ci-dessus, les koilocytes sont également caractérisés par la présence d'un halo périnucléaire cytoplasmique, qui présente une zone périnucléaire claire bien définie entourée d'un bord périphérique de cytoplasme fortement marqué (Figure n°4).

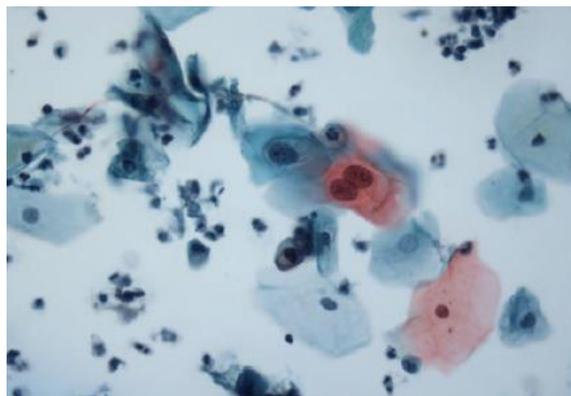


Figure 3 : Lésions intraépithéliales de bas grade
Deux cellules malpighiennes intermédiaires avec hypertrophie nucléaire (> 3X), hyperchromasie et chromatine Condensée. Une cellule présente également une binucléation (SurePath, Papanicolaou, X400).

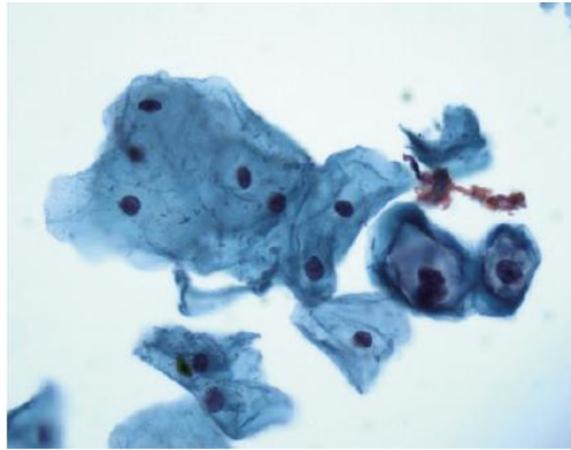


Figure 4 : Lésions intraépithéliales de bas grade (koilocytes).

Plusieurs cellules malpighiennes intermédiaires présentant un halo périnucléaire cytoplasmique et des anomalies nucléaires (ThinPrep. Papanicolaou, X400)

Les cellules para-kératosiques (PK) avec des degrés variables d'atypie nucléaire peuvent être associées à une infection à HPV, en particulier si elles surviennent seules ou en grappes épaisses sans polarité visible (Figure n°5). Au contraire, il est peu probable que des cellules PK arrangées de façon concentrique sous forme de perles malpighiennes ou formant des agrégats de cellules allongées en arrangement parallèle sont peu probablement associées à une infection à HPV. Il y a un chevauchement considérable entre la cytologie entre LIEBG et ASC-US (Cellules malpighiennes atypiques d'importance indéterminée). En général, la LIEBG présente une atypie nucléaire plus prononcée que de l'ASC-US. Il est également important de distinguer le halo inflammatoire du halo koilocytaire; le premier a des frontières mal définies et ne présente aucune atypie nucléaire évidente, à l'exception de l'agrandissement nucléaire. L'accumulation de glycogène dans les cellules malpighiennes peut imiter les koilocytes; cependant, les anomalies nucléaires sont généralement absentes et le cytoplasme présente une teinte jaune pâle (Figure n°6).

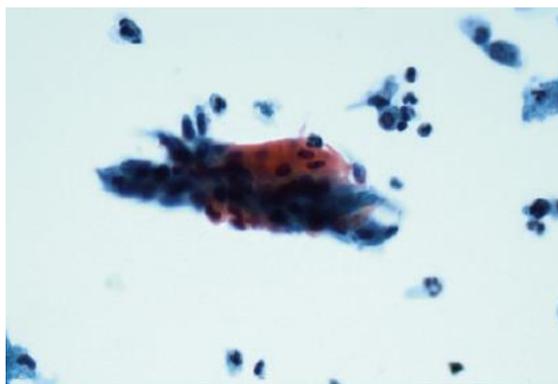


Figure 5 : Cellules parakératosiques en grappes épaisses présentant un degré variable d'atypie nucléaire.

Les cellules sont arrangées de manière désordonnée (SurePath, Papanicolaou, X400).

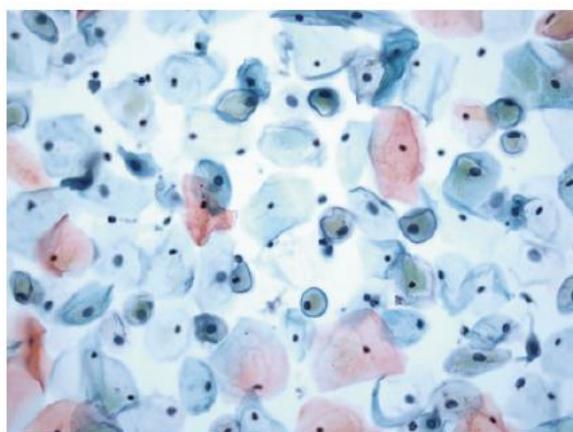


Figure 6 : Accumulation de glycogène entraînant un halo cytoplasmique. Occupe l'ensemble des cellules et présente une teinte jaune pâle. Aucune anomalie nucléaire n'est constatée (SurePath, Papanicolaou, X400).

❖ Lésions intraépithéliales malpighiennes de haut grade :

Selon le système de Bethesda 2001, les LIEHG englobent les CIN 2 (dysplasie modérée) et CIN 3 (dysplasie sévère et CIS). Les LIEHG se présentent généralement sous la forme de cellules malpighiennes métaplasiques ou parabasales immatures. Les cellules individuelles sont caractérisées par une augmentation marquée du rapport nucléo-cytoplasmique à la suite d'un agrandissement nucléaire et d'une diminution de la zone cytoplasmique. Les noyaux sont agrandis, ils mesurent au moins deux fois la taille d'une cellule malpighienne intermédiaire et sont hyperchromatiques avec une chromatine condensée et des membranes nucléaires irrégulières (Figures n°7 et 8). Le degré

considérable d'anisonucléose sont fréquents, mais les nucléoles sont peu fréquents et, lorsqu'ils sont présents, devraient susciter la suspicion d'un carcinome invasif. Le cytoplasme est généralement dense et cyanophile; une vacuolation peut être notée de temps en temps. Il est assez fréquent que les koilocytes et les cellules LIEBG coexistent avec la LIEHG.

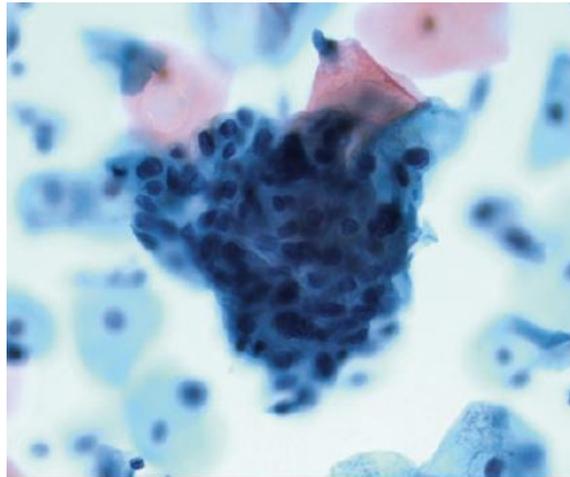


Figure 7 : Lésions intraépithéliales de haut grade.

Plage de cellules malpighiennes métaplasiques avec agrandissement nucléaire, hyperchromasie, augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique et contours nucléaires irréguliers (SurePath, Papanicolaou, X400).

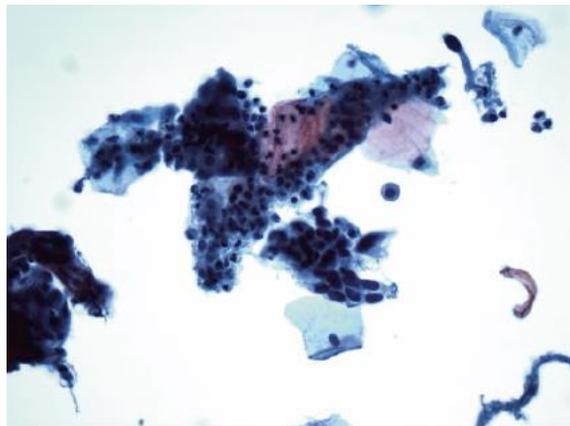


Figure 8 : Lésions intraépithéliales de haut grade.

Deux groupes encombrés de cellules malpighiennes avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et des noyaux hyperchromatiques (ThinPrep. Papanicolaou, X400).

Les cellules LIEHG peuvent apparaître isoler en groupes lâchement cohésifs, en plages encombrées ou en agrégats syncytiaux. Pour une préparation conventionnelle, les cellules individuelles des LIEHG peuvent également être

rangées sous la forme d'une seule file à l'intérieure de la muqueuse. Les cellules LIEHG peuvent également se présenter comme des cellules malpighiennes principalement kératinisées avec un cytoplasme orangeophile, un rapport nucléo-cytoplasmique élevé, des membranes nucléaires irrégulières et une chromatine dense et opaque (Figure n°9). Parfois, ces cellules atypiques peuvent prendre la forme d'un têtard ou d'un fuseau. L'absence de diathèse tumorale et de nucléoles exclut un carcinome épidermoïde invasif kératinisant. Il peut y avoir des différences considérables dans la morphologie entre la cytologie en phase liquide et la préparation conventionnelle. De plus, les agrégats syncytiaux ont tendance à s'arrondir et à mimer les groupes glandulaires dans la cytologie en phase liquide. Il est important de noter que les cellules LIEHG peuvent apparaître moins hyperchromatiques ou même parfois normochromatiques dans la cytologie en phase liquide.

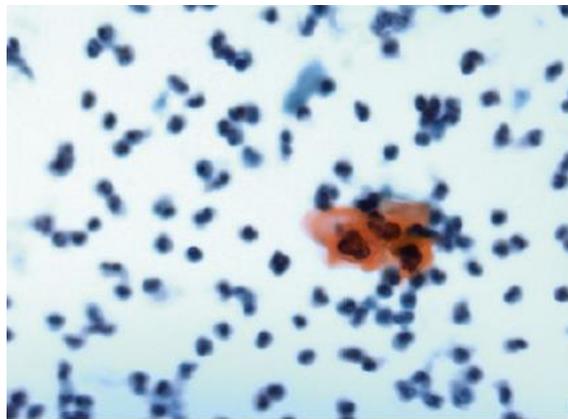


Figure 9 : Lésions intraépithéliales de haut grade.

Cellules kératinisées dysplasiques à cytoplasme dense, orangeophile; augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique; noyaux hyperchromatiques; membrane nucléaire irrégulière (SurePath, Papanicolaou, X400).

❖ Carcinome épidermoïde :

Bien que le système de Bethesda ne nécessite pas de sous-classification du carcinome épidermoïde, il est utile de discuter séparément des caractéristiques cytologiques de divers sous-types de carcinome épidermoïde. Le carcinome épidermoïde kératinisant se caractérise par des cellules malpighiennes

kératinisées présentant des formes bizarres telles que des formes en têtard, de caudé et de fuseau. Les noyaux sont agrandis, pléomorphes et hyperchromatiques; les nucléoles ne sont généralement pas apparents (Figure n°10 et 11). Le rapport nucléo-cytoplasmique est augmenté mais beaucoup plus bas que celui de LIEHG. Les cellules malpighiennes atypiques sont souvent isolées et, moins fréquemment, en petits agrégats.

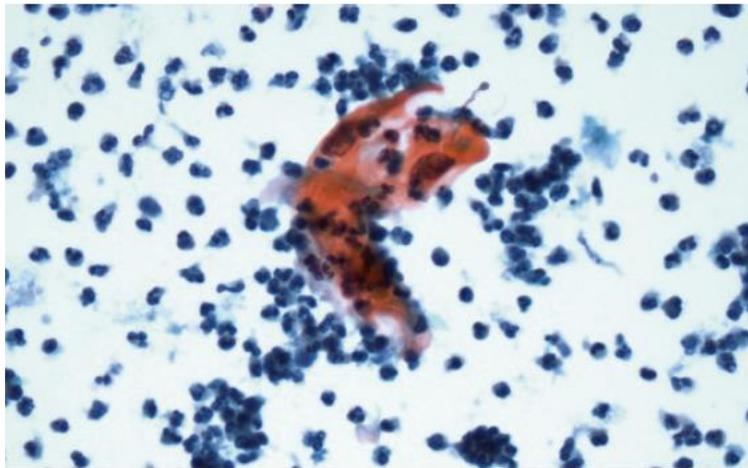


Figure 10 : Carcinome épidermoïde kératinisant.
Celles malpighiens kératinisés bizarres avec noyaux pléomorphes, hyperchromatiques et quantité modérée de cytoplasme orangeophile (SurePath, Papanicolaou, X400).

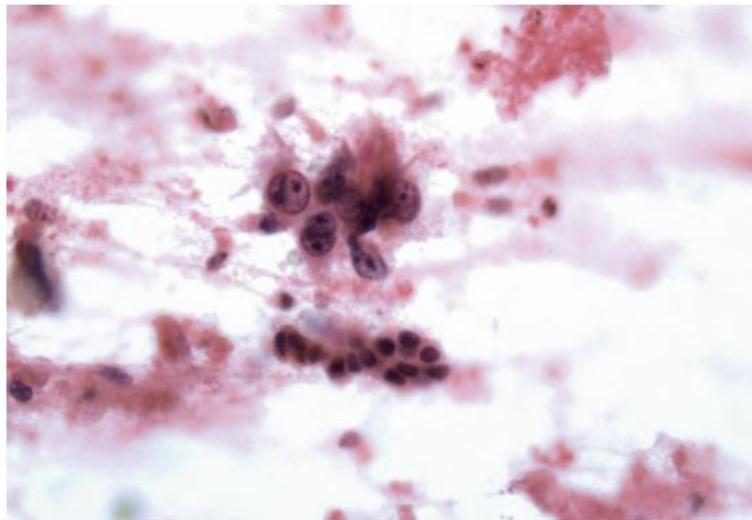


Figure 11 : Autres aspects du carcinome épidermoïde.
Un petit groupe de cellules malpighiennes dyskaryosiques avec des nucléoles saillants dans un fond hémorragique (préparation classique, Papanicolaou, X400).

Le carcinome épidermoïde non kératinisant est caractérisé par des agrégats encombrés de grosses cellules rondes à ovales avec une quantité modérée de cytoplasme cyanophile et une augmentation du rapport nucléocytoplasmique. L'arrangement syncytial est fréquent. Contrairement au sous-type précédent, les nucléoles sont généralement gros et proéminents. La chromatine est densément granulaire et inégalement distribuée. Les cellules isolées ne sont pas rares (Figure n°12). Le carcinome épidermoïde, variante à petite cellule, est caractérisée par des agrégats cohésifs de petites cellules avec un cytoplasme pauvre et mal caractérisé et un très haut rapport nucléocytoplasmique. La déformation nucléaire est fréquente. Les nucléoles sont discrets. Selon le système de Bethesda, ce sous-type de carcinome épidermoïde est classé dans la catégorie «autres tumeurs malignes». Le diagnostic différentiel inclut la cervicite folliculaire, qui montre principalement des cellules isolées avec un mélange de petits et de grands lymphocytes et de macrophages contenant des cellules phagocytées apoptotiques.

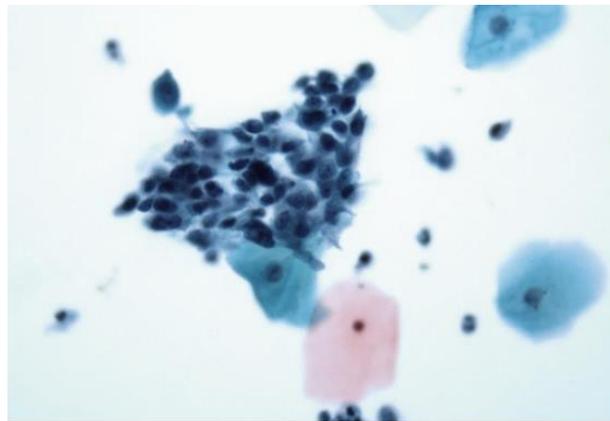


Figure 12 : Carcinome épidermoïde non kératinisante.

Agrégat syncytial de cellules malpighiennes avec augmentation marquée du rapport nucléocytoplasmique et des noyaux hyperchromatiques. Les nucléoles distincts sont notés dans les cellules dispersées. Le cytoplasme est mince et cyanophile avec des limites cellulaires non précises (SurePath, Papanicolaou, X400).

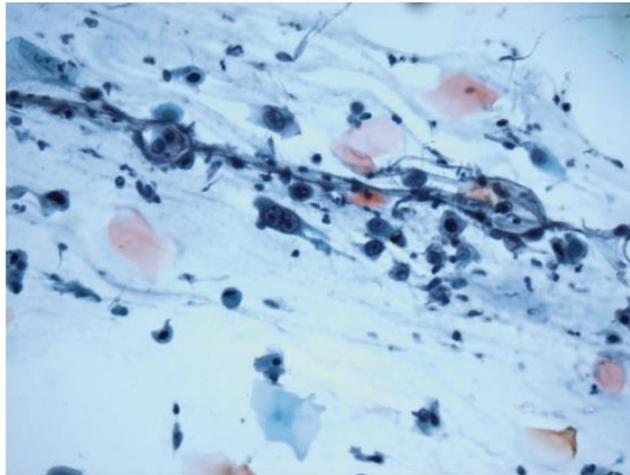


Figure 13 : Autres aspects du carcinome épidermoïde non kératinisant.
Cellules malpighiennes malignes dys-cohésives mélangées avec des débris amorphes et des cellules inflammatoires (préparation classique, Papanicolaou, X400).

Un aspect fréquent aux trois sous-types du carcinome épidermoïde est la présence d'une diathèse tumorale, composée de débris nécrotiques, de vieux sang et d'inflammation (Figure n°14). Cependant, tous les carcinomes épidermoïdes ne présentent pas de diathèse tumorale. De plus, les cellules malignes peuvent être rares et cachées par des débris et l'inflammation. Pour la cytologie en phase liquide, la diathèse tumorale a tendance à être présente à la périphérie des amas cellulaires, au lieu de se répartir sur les lames. En l'absence d'une diathèse tumorale convaincante et / ou de nucléoles bien visibles, il peut être difficile de distinguer le carcinome épidermoïde de la LIEHG. Pour faire face à une telle situation, le système de Bethesda recommande d'utiliser le terme de diagnostic «LIEHG avec des aspects suggérant un carcinome invasif».

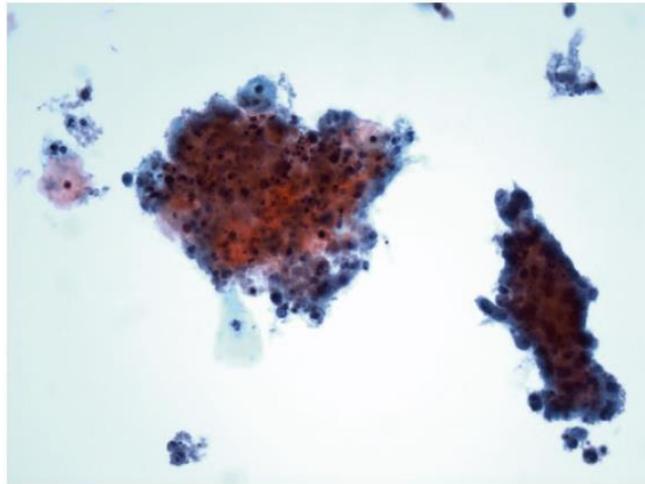


Figure 14 : Diathèse tumorale.

Composées de débris nécrotiques et de cellules inflammatoires ont tendance à s'agglutiner dans une préparation à base de liquide. Un groupe de cellules malpighiennes néoplasiques à proximité (ThinPrep. Papanicolaou, X200).

❖ **Dysplasie glandulaire/adénocarcinome in situ**

Trois types morphologiques d'adénocarcinome in situ ont été décrits; ils comprennent les adénocarcinomes endocervicaux (> 4%), Figure n°15, intestinaux (Figure n°16) et endométrioïdes. Tous ces types histologiques ont les caractéristiques morphologiques suivantes :

- 1) un encombrement cellulaire avec stratification nucléaire,
- 2) une atypie nucléaire modérée à sévère comprenant l'hyperchromasie et la noyau-mégalie,
- 3) des aspects mitotiques identifiables facilement et des corps apoptotiques.

Par ailleurs, ces aspects comprennent les branchements épithéliaux, les bourgeonnements ou des aspects cribiformes. Les lésions avec un ou deux de ces trois critères peuvent être interprétés comme dysplasie glandulaire, bien que certains recommandent de ne pas reporter cela à cause de l'insuffisance de compréhension de leur biologie et de leur comportement clinique. La néoplasie intra-épithéliale malpighienne coexiste fréquemment avec l'adénocarcinome in situ (80%). Les formes rares de tumeur intraépithéliale comprennent les lésions

ciliées, adénosquameuses et même des cellules séreuses et claires dans les lésions in situ.

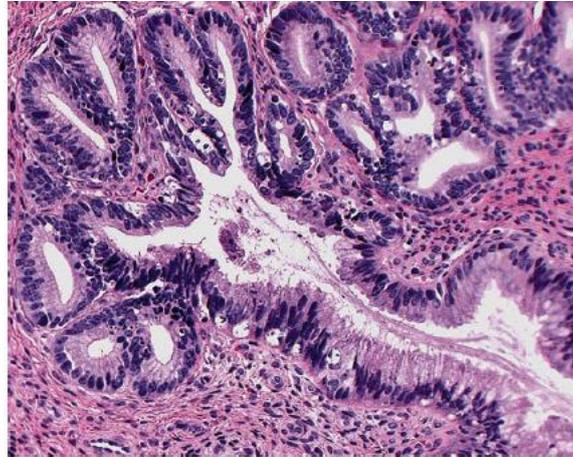


Figure 15 : Adénocarcinome endocervical in situ

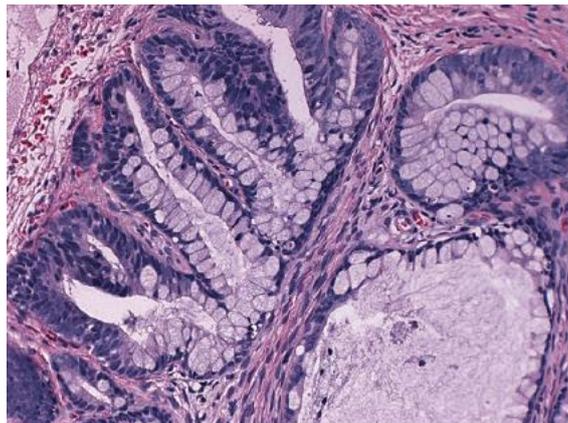


Figure 16 : Adénocarcinome endocervical in situ de type intestinal.

❖ Adénocarcinome :

L'adénocarcinome invasif du col utérin représente maintenant 10 à 20% de tous les cancers du col utérin. Semblable au carcinome épidermoïde, il affecte principalement les patientes âgées de 50 ans et plus, et les HPV à haut risque, en particulier le type 18, sont des agents de causalité dans la plupart des cas. L'adénocarcinome mésonéphrique et l'adénocarcinome à déviation minimale

mucineuse ne semblent pas être liés à une infection à HPV. L'adénocarcinome mucineux avec une déviation minimale est associé au syndrome de Peutz-Jeghers chez certaines patientes.

L'adénocarcinome endocervical habituel représente 80 à 90% de tous les adénocarcinomes cervicaux. La tumeur est caractérisée par une prolifération de glandes de taille moyenne avec des cellules tumorales dotées d'un cytoplasme éosinophile à amphophile avec une production de mucine nulle ou minimale (Figure n°15a). Des glandes anguleuses à cribriformes à une forte teneur nucléaire, une activité mitotique rapide et des corps apoptotiques remarquables sont ses caractéristiques (Figure n°15b).

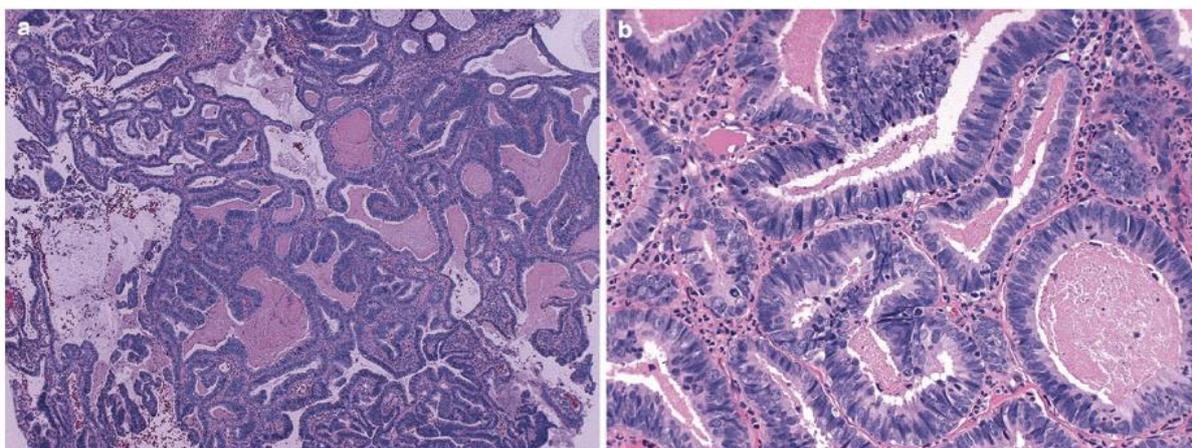


Figure 17 : Adénocarcinome endocervical de type habituel.

Notez que les cellules tumorales ont un cytoplasme éosinophile à amphophile avec une production de mucine nulle ou minimale (a, H.E. \times 40) et des glandes angulées à cribriformes présentant un degré nucléaire élevé, une activité mitotique rapide et des corps apoptotiques bien visibles (b., H.E. \times 200).

Les variations de l'architecture glandulaire sont fréquentes, notamment les modèles de croissance cribriforme, infiltrant, kystique, micro-glandulaire, papillaire et solide. Contrairement aux lésions malpighiennes, les critères de diagnostic et de prise en charge clinique de l'adénocarcinome microinvasif du col de l'utérus font défaut. Le diagnostic de certains adénocarcinomes invasifs précoces repose sur la reconnaissance du motif, c'est-à-dire des glandes

anormales présentant des configurations de croissance incompatibles avec la distribution glandulaire normale (Figure n°16).

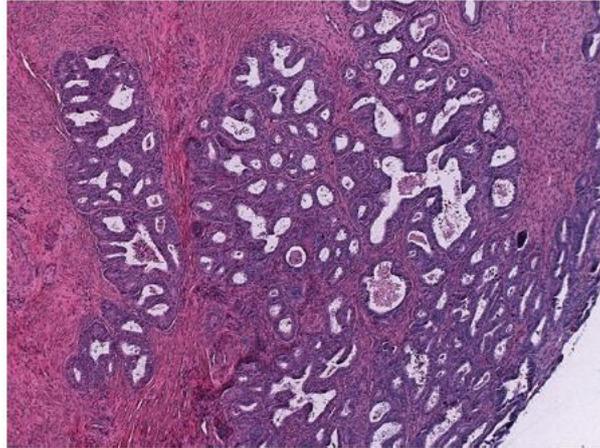


Figure 18 : Adénocarcinome invasif précoce.

Notez les modèles de croissance continue ou en bande de glandes dysplasiques impliquant de grandes surfaces de muqueuse cervicale (H.E. X40).

La croissance continue ou en bande de glandes dysplasiques impliquant de grandes surfaces de muqueuse cervicale est une caractéristique de l'adénocarcinome invasif. Des glandes profondément assises ou proches de gros vaisseaux suggèrent également une invasion (Figure n°17). Dans certaines lésions invasives précoces, le bourgeonnement de cellules dysplasiques uniques ou groupées d'un adénocarcinome in situ ainsi que la réponse stromale permettent de diagnostiquer une invasion précoce (Figure n°18).

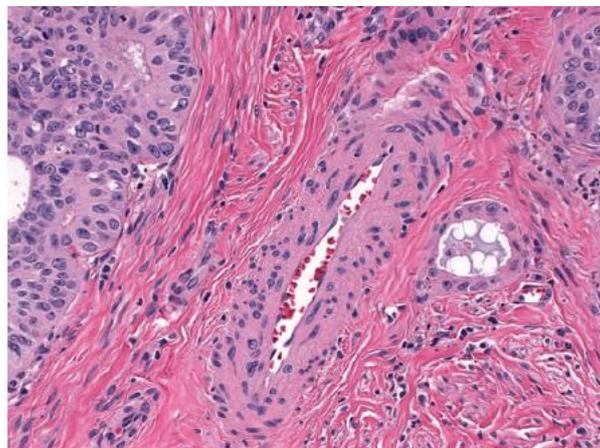


Figure 19 : Autre motif d'adénocarcinome invasif précoce.

Notez les glandes profondément ancrées ou se rapprochant étroitement du système vasculaire plus grand (H.E. X200)

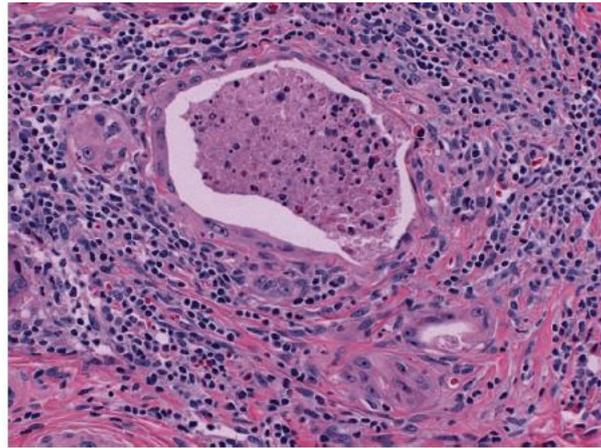


Figure 20 : Autres variants d'adénocarcinome invasif précoce.

Noter le bourgeonnement de cellules dysplasiques uniques ou en grappes de l'adénocarcinome in situ avec une réponse stromale (H.E. X20).

Les autres types d'adénocarcinomes sont :

- Adénocarcinome villoglandulaire
- Adénocarcinome endométrioïde
- Adénocarcinome à déviation minimale (adéno-malin)
- Adénocarcinome mucineux de type endocervical et intestinal
- Carcinome adénosquameux
- Carcinome adénoïde basal
- Adénocarcinome mésonéphrique
- Carcinome à cellules claires et séreuses
- Carcinome adénoïde kystique
- Carcinome neuroendocrine.

3.4. Prévention du cancer du col de l'utérus :

3.4.1. Prévention primaire :

❖ Type de vaccin :

Le vaccin bivalent contre l'HPV cible les sous-types 16 et 18, responsables de 70% des cancers du col utérin; le vaccin quadrivalent (4vHPV) étend cette couverture en ciblant en outre les sous-types 6 et 11, responsables de 90% des

verrues génitales. Les deux vaccins sont très efficaces dans la prévention de la dysplasie cervicale [197, 198]. Les pays qui ont atteint un taux de couverture élevé avec le vaccin 4vHPV ont enregistré une réduction spectaculaire des verrues génitales et de l'infection à HPV 16 et 18 [199, 200].

Le Comité consultatif sur les pratiques d'immunisation des USA (« Committee on Immunization Practices (ACIP) ») recommande la vaccination de routine contre l'HPV à partir de 11 ou 12 ans, bien que la série puisse être commencée dès l'âge de 9 ans. La vaccination est également recommandée pour les femmes âgées de 13 à 26 ans et pour les hommes âgés de 13 à 21 ans n'ayant pas terminé la série de trois doses. Les hommes de moins de 26 ans devraient également être vaccinés s'ils ont des relations sexuelles avec des hommes ou s'ils sont immunodéprimés [201].

Malgré l'efficacité prouvée des vaccins anti-HPV dans la prévention du cancer du col utérin, la plupart des filles aux États-Unis n'ont pas été complètement immunisées. Selon les données de l'Enquête nationale sur la vaccination menée en 2014, seulement 39,7% des filles âgées de 13 à 17 ans aux États-Unis avaient complété la série de vaccins à trois doses recommandées contre l'HPV; 60% avaient reçu au moins une dose. Bien que la couverture vaccinale contre l'HPV chez les femmes semble augmenter lentement, elle est toujours en retard par rapport aux vaccins contre le tétanos, la diphtérie, la coqueluche et le méningocoque, ce qui indique une occasion manquée d'administrer le vaccin contre l'HPV lors des visites lorsque ces autres vaccins sont administrés [202].

Un nouveau vaccin contre l'HPV de 9 souches (9vHPV) a été approuvé par la FDA en décembre 2014 pour les femmes âgées de 9 à 26 ans et les hommes de 9 à 15 ans. Outre les quatre sous-types d'HPV (6, 11, 16 et 18) présents dans le vaccin quadrivalent (à savoir les sous-types responsables de

70% des cancers du col de l'utérus et 90% des verrues génitales), il comprend cinq autres sous-types d'HPV oncogènes (31, 33, 45, 52 et 58), qui causent 15% supplémentaires de cancer du col utérin.

Joua et al., décrivent les résultats d'un essai randomisé comparant l'efficacité du vaccin 9vHPV et du vaccin quadrivalent chez 14 000 femmes âgées de 16 à 26 ans qui ont été suivies pendant 4,5 ans [203]. Les femmes ont reçu soit le vaccin quadrivalent, soit le vaccin 9vHPV, chacun étant administré dans la même série de trois doses (jour 1, répété à 2 et 6 mois); il n'y avait pas de bras placebo. Les investigateurs ont effectué une analyse per-protocole, qui n'incluait seulement les participantes qui étaient négatives au début de l'étude pour les cinq sous-types du HPV supplémentaires inclus dans le 9vHPV et qui avaient reçu les trois doses du vaccin qui leur avait été attribué. Parmi les femmes de ce groupe, le nouveau vaccin était efficace à 96,7% pour prévenir une dysplasie significative (néoplasie intraépithéliale cervicale égale ou supérieure à 2) causée par ces cinq sous-types. Par contre, dans l'analyse d'intention de traiter, qui évaluait l'efficacité du vaccin chez toutes les femmes de l'étude, quel que soit leur statut initial du HPV, l'efficacité du vaccin 9vHPV était équivalente à celle du vaccin quadrivalent (14 cas de dysplasie pour 1000 femmes). Ainsi, il a été prouvé que le vaccin 9vHPV étendait la couverture à d'autres sous-types oncogènes, mais uniquement chez les femmes naïves à l'égard des sous-types supplémentaires au moment de l'administration du vaccin. Le profil de sécurité du 9vHPV ressemble à celui du vaccin quadrivalent, à l'exception d'une plus grande rougeur et d'un gonflement au site d'injection avec le nouveau vaccin [204].

Une récente étude populationnelle a évalué la relation entre le nombre de doses de vaccin quadrivalent reçues et l'incidence de condylomes [205]. Bien que l'objectif principal de la vaccination contre l'HPV soit de prévenir le cancer

du col utérin, le vaccin quadrivalent empêche également le condylome génital, résultat clinique qui se développe généralement plus tôt que le cancer du col utérin. Une cohorte de plus d'un million de femmes âgées de 10 à 24 ans vivant en Suède (où des programmes de vaccination subventionnés et gratuits pour les filles étaient en place) a été suivie entre 2006 et 2010 pour l'incidence du condylome. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des personnes vaccinées ont reçu le vaccin quadrivalent. Les cas de condylomes ont été identifiés à l'aide du registre de patients suédois et liés au registre des médicaments prescrits, qui contenait des informations sur le nombre de doses reçues de vaccin contre l'HPV. Les principaux résultats ont été les ratios de taux d'incidence et les différences de taux d'incidence entre les femmes vaccinées et les femmes non vaccinées aux différentes doses. La réception de trois doses du vaccin était associée à la plus grande réduction du nombre de cas de condylomes (459 de moins par 100 000 personnes-années). Cependant, une réduction significative a également été observée avec l'administration d'une ou deux doses seulement (respectivement 384 et 400 de moins par 100 000 personnes-années), ce qui suggère qu'une efficacité significative du vaccin est obtenue même avec la dose initiale du vaccin.

Par ailleurs, la vaccination contre l'HPV offre une opportunité de prévention primaire du cancer du col utérin dans les environnements à faibles ressources grâce à la provision de vaccins par Gavi (The Vaccine Alliance). Après deux possibilités de candidature, à l'été 2012 et à l'année 2013, 20 pays ont été approuvés pour des programmes de démonstration et trois pays, le Rwanda, l'Ouganda et l'Ouzbékistan, ont obtenu un soutien pour le passage à l'échelle nationale. Pour les programmes de démonstration, la plupart des pays ciblent deux districts avec une population cible moyenne de 10 000 filles par an. Les districts ont été choisis en fonction de leur représentativité en termes de

mixité socio-économique et ethnique; mélange urbain-rural; la force actuelle de la capacité de la chaîne du froid; et une infrastructure vaccinale opérationnelle attestée par une couverture de DTC3 (Diphtheria-Tetanus-Pertussis third dose) supérieure à 70%. La majorité (67% ou n = 16) des pays qui ont demandé un soutien ont indiqué préférer le vaccin quadrivalent. Cette préférence s'est maintenue dans toutes les régions, à l'exception de l'Afrique du Sud et centrale. Les raisons invoquées pour choisir la formule quadrivalente étaient la protection supplémentaire contre les types 6 et 11, l'expérience antérieure et le vaccin étant déjà enregistrés dans le pays. Les pays ont choisi le vaccin bivalent en raison de la présentation de son flacon à 2 doses, le rendant moins exigeant pour le stockage dans la chaîne à froid et de l'hypothèse d'une faible prévalence des types de HPV 6 et 11 dans le pays. La Figure n°19 représente les pays financés par GAVI.

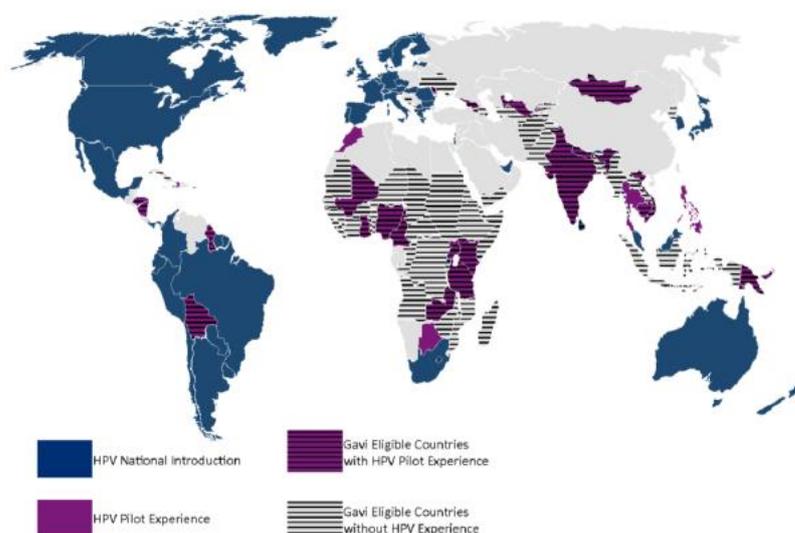


Figure 21 : Carte mondiale illustrant les expériences de vaccination contre l'HPV dans les pays éligibles et non éligibles pour Gavi.

Au 1er janvier 2015, seuls trois pays éligibles pour Gavi avaient introduit le vaccin ant-HPV au pays, le Bhoutan, le Lesotho et le Rwanda. La majorité des pays éligibles pour Gavi n'ont pas été vaccinés contre l'HPV. Peu de pays éligibles pour Gavi ont eu des projets pilotes antérieurs au développement du programme de démonstration Gavi HPV et sans le soutien de Gavi.

3.4.2. Prévention secondaire :

❖ Cytologie :

Le test de Papanicolaou a été introduit en 1941 et n'a jamais fait l'objet d'une enquête rigoureuse dans un essai randomisé avant d'être généralisé. Cependant, de nombreuses études observationnelles ont montré une baisse drastique d'incidence et de mortalité du cancer du col utérin avec le lancement de programmes de dépistage basés sur la cytologie. Dans les pays développés dotés de programmes de dépistage bien établis et dans lesquels les femmes sont dépistées à intervalles réguliers, les programmes basés sur la cytologie se sont révélés être le programme le plus efficace en matière de prévention du cancer [206]. Lorsqu'ils sont mis en œuvre avec succès, les programmes de dépistage basés sur la cytologie peuvent réduire les taux de cancer du col utérin de 60% à 90% dans les 3 ans suivant son introduction [207]. La cytologie cervicale est un test de dépistage relativement simple reposant sur une base importante de connaissances cytopathologiques acquises au cours de décennies de pratique.

Dans un contexte de ressources limitées, cependant, elle présente de nombreux inconvénients. Malgré sa simplicité, elle est trop technique dans les zones sans source d'électricité pour les microscopes, accès aux réactifs pour la coloration de Papanicolaou, et autres fournitures. De plus, elle nécessite une infrastructure bien établie avec du personnel qualifié. De même, elle nécessite un suivi des patientes, ce qui est un défi pour les travailleurs dans des zones rurales ou avec des populations de patientes itinérantes.

Beaucoup critiquent la sensibilité modérée et variable du frottis, qui varie de 55% à 94% pour détecter les lésions de haut grade [208-210]. En fait, le succès du frottis est dû à l'amélioration de ses performances sur des intervalles prédéfinis.

Plusieurs groupes ont tenté de surmonter le besoin de suivi avec des programmes de dépistage basés sur la cytologie intégrant une approche « voir et

traite ».r. Celles-ci impliquent souvent des campagnes de dépistage à grande échelle avec des groupes de cliniciens, pathologistes et cytopathologistes qui créent une clinique temporaire. Bien que le processus oblige les patientes à attendre entre 2 et 3 heures, des études pilotes ont montré que cela semblait être acceptable [211]. Un inconvénient de cette approche est que seulement une petite fraction de la population est dépistée et qu'aucun programme de dépistage continu et durable n'est maintenu une fois la campagne terminée.

Dans les pays en développement, plusieurs études transversales ont examiné avec précision la cytologie cervicale pour la détection de CIN2 ou CIN3 [212-219]. La sensibilité varie de 44% à 78%, avec une spécificité allant de 91% à 99%. Fahey et al., ont effectué une méta-analyse sur 62 études afin de déterminer les paramètres de performance de la cytologie cervicale. Le seuil de maladie était CIN2. Les auteurs ont rapporté un large éventail de sensibilité, allant de 11% à 99%, et une spécificité allant de 14% à 97%. Les auteurs ont conclu que le test de Papanicolaou était incapable d'atteindre simultanément une sensibilité et une spécificité élevées et constituait un test globalement inexact [218]. Une méta-analyse plus récente faisait état d'une sensibilité allant de 30% à 87% et d'une spécificité allant de 86% à 100% [219].

La précision variable de ce test, telle que démontrée par les études transversales, peut être attribuée à la qualité de la cytologie cervicale. Néanmoins, des programmes de dépistage basés sur une approche de cytologie cervicale peuvent être mis en œuvre dans des environnements pauvres en ressources. Il est toutefois important de noter que ces programmes de dépistage reposent sur une base solide de volontaires internationaux [220, 221]. D'autres ont eu du succès en intégrant des programmes de formation pour le personnel de soutien local [222] Ainsi, dans l'ensemble, la cytologie s'est avérée

extrêmement difficile à mettre en œuvre dans des environnements à faibles ressources.

❖ **Inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA)**

L'IVA, également appelée inspection visuelle directe (IVD), test à l'acide acétique (TAA) ou cervicoscopie, consiste à examiner le col de l'utérus à l'œil nu, à l'aide d'une source de lumière vive, après une minute d'application de l'acide acétique dilué à 3–5% en utilisant un coton-tige ou un spray. La détection de zones acidophiles bien définies à proximité de la jonction pavimento-cylindrique (JSC) indique un test positif. Bien qu'une acidophilie puisse survenir dans une métaplasie malpighienne immature et dans un épithélium cervical enflammé et en régénération, une acidophilie associée à une CIN est bien délimitée, intensément opaque et localisée au tour de la zone de transformation. Les cancers microinvasifs précoces deviennent également blancs après l'application d'acide acétique. L'acidophilie serait dû à une coagulation réversible des protéines intracellulaires à la suite de l'application d'acide acétique. Les concentrations plus élevées de protéines intracellulaires dans les néoplasies entraînent la formation d'une acidophilie dense après l'application d'acide acétique.

L'un des principaux avantages de l'IVA est qu'elle permet d'obtenir un résultat immédiat, ce qui permet théoriquement de traiter simultanément des lésions anormales; la méthode dite «dépister et traiter», sans colposcopie ni analyse d'échantillon histologique. Cette méthode est peu coûteuse et peut être mise en œuvre avec un équipement modeste et des consommables largement disponibles sans recourir à une infrastructure de laboratoire. Toute une gamme de personnel, y compris des médecins, des infirmières, des sages-femmes et des agents de santé paramédicaux, peut rapidement suivre une formation de courte

durée de 5 à 10 jours pour effectuer l'IVA [223]. Un large éventail de matériels pédagogiques est maintenant disponible pour les cours de formation d'IVA, ce qui la rend particulièrement attrayant comme test de dépistage dans les environnements à faibles ressources.

Les caractéristiques du test IVA ont été évaluées dans plusieurs études transversales dans des pays moins développés [224]. Ensemble, ces études ont impliqué plus de 150 000 femmes et ont rapporté des résultats prometteurs qui soutiennent son utilisation comme alternative à la cytologie cervicale. La sensibilité de l'IVA à la détection des lésions précancéreuses de haut grade et du cancer invasif du col utérin a varié de 49 à 96% et la spécificité de 49 à 98% [224]. Cependant, beaucoup de ces études souffraient de biais de vérification, ce qui survient lorsque seulement un sous-ensemble de toutes femmes dépistées, généralement des dépistées positives, fait l'objet d'une évaluation définitive de l'état final de la maladie à l'aide des examens de diagnostic de référence («gold standard»), ce qui par convention est la biopsie dirigée colposcopiquement, et donc le statut réel de la maladie n'est pas connu pour une grande fraction des individus de l'étude. Cependant, la sensibilité de la colposcopie est relativement faible et est actuellement mise au défi à mesure que de nouvelles stratégies de prévention émergent [225]. Dans de telles circonstances, les estimations de sensibilité et de spécificité doivent être corrigées pour tenir compte de celles dont le statut final de la maladie est inconnu. Les estimations combinées de sensibilité varient de 62 à 80% et la spécificité de l'IVA pour détecter les CIN de haut grade de 77 à 84%, après ajustement en fonction des effets du biais de vérification.

❖ Inspection visuelle après application du Lugol fort (IVL) :

L'IVL consiste à examiner le col de l'utérus à l'œil nu pour identifier les zones jaune moutarde sur le col après l'application du Lugol fort. Une étude multicentrique menée en Inde et en Afrique et portant sur environ 49 000 femmes a évalué simultanément l'IVA et l'IVL réalisées par des prestataires indépendants, utilisant un protocole commun [226]. La sensibilité et la spécificité combinées pour détecter une CIN de haut grade étaient respectivement de 92 et 85%, contre 77 et 86% pour l'IVA, indiquant ainsi une sensibilité supérieure à celle de l'IVA dans cette étude, mais une spécificité similaire a été observée. Dans une étude latino-américaine portant sur environ 3 000 femmes, l'IVL avait une sensibilité significativement inférieure de 53% et une spécificité de 78% pour la détection d'une CIN de haut grade [227].

Denny et al., ont étudié l'influence d'IST concomitantes sur les caractéristiques de test d'IVA dans une étude sud-africaine et ont constaté qu'il n'y avait pas de différences significatives dans la sensibilité et la spécificité de l'IVA en ce qui concerne la présence ou l'absence de *N. gonorrhoea*, *C. trachomatis* ou *T. vaginalis*. La spécificité de l'IVA était cependant significativement plus faible chez les femmes séropositives [215] en ce qui concerne le statut VIH.

Une étude évaluant le rapport coût-efficacité de diverses stratégies de dépistage du cancer du col utérin en Inde, au Kenya, au Pérou, en Afrique du Sud et en Thaïlande a rapporté que le dépistage des femmes une fois dans leur vie, à l'âge de 35 ans, avec une stratégie de dépistage à une ou deux visites impliquant l'IVA, le risque de cancer au cours de la vie a été réduit d'environ 25 à 36% et coûtait moins de 500 dollars par année de vie sauvée [228]. Le risque relatif de cancer a encore diminué de 40% avec deux dépistages effectués entre l'âge de 35 et 40 ans, entraînant un coût par année de vie sauvée inférieur au PIB par habitant de chaque pays, ce qui est un résultat très rentable, selon la

Commission Macroéconomie et Santé. L'étude a conclu que l'IVA en une visite clinique (avec traitement immédiat des cas positifs) ou en deux visites cliniques (suivie d'un traitement sans évaluation colposcopique des cas positifs) est l'une des alternatives les plus rentables du dépistage conventionnel à trois visites (avec colposcopie et biopsie des cas positifs et traitement de la CIN) des programmes de dépistage fondés sur la cytologie dans les pays à ressources limitées.

❖ **Test HPV et le dépistage du cancer du col utérin :**

Pour les femmes de plus de 30 ans, le co-test avec la cytologie et l'HPV à haut risque peut être utilisé pour allonger l'intervalle de dépistage de 3 à 5 ans [229]. Étant donné que virtuellement tous les cas de cancer du col de l'utérus sont associés à une infection à HPV à haut risque, des études ont été consacrées à l'efficacité du dépistage du cancer du col de l'utérus par l'HPV seulement. En 2008, l'étude ATHENA a été lancée pour comparer la sensibilité et la spécificité d'un cycle de dépistage primaire d'HPV à haut risque (chez les femmes de 25 ans et plus) par rapport à la cytologie seule ou à une stratégie hybride (cytologie seule pour les 25 à 29 ans et co-tests à partir de 30 ans) [230]. L'étude a été financée par les fabricants du test spécifique d'HPV à haut risque (test Roche cobas HPV, approuvé par la FDA des États-Unis en avril 2014). Environ 41 000 femmes ont subi un test de dépistage d'HPV à haut risque et une cytologie au début de l'étude, et ont été suivies intensivement chaque année pour le développement d'une dysplasie, comprenant une colposcopie pour la plupart des femmes à la fin de l'étude. Sur une période de suivi de 3 ans, 319 cas de CIN3, 20 cas de carcinome in situ et 8 cancers invasifs ont été trouvés. La sensibilité

pour détecter la maladie CIN 3 ou plus sévère (CIN 3+) était de 47,8% pour la cytologie seule, de 61,7% pour la stratégie hybride et de 76,1% pour le test de dépistage primaire d'HPV oncogène (Tableau n°2).

Tableau 2 : Caractéristiques du test HPV urinaire: estimations groupées [231].

Tests	Sensibilité combinée (IC à 95%)	Spécificité combinée (IC à 95%)
Détection urinaire de n'importe quel HPV	87 % (78–92 %)	94 % (82–98 %)
Détection urinaire de n'importe quel HPV à haut risque*	77 % (68–84 %)	88 % (58–97 %)
Détection urinaire des HPV 16 et 18	73 % (56–86 %)	98 % (91–100 %)

* Le HPV à haut risque comprend les types des HPV suivants: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82.

Notamment, l'augmentation de la sensibilité de la stratégie de dépistage primaire d'HPV oncogène était due à l'initiation plus précoce du dépistage d'HPV (25 ans pour le groupe d'HPV, 30 ans pour le groupe hybride). Au lieu de référer toutes les femmes positives à l'HPV pour la colposcopie, une cytologie (qui avait été collectée au moment du test d'HPV oncogène) a été utilisée pour trier les patientes selon le protocole présenté à la Figure n°20. Malgré l'utilisation de la cytologie pour le triage, l'augmentation de la sensibilité du test de dépistage d'HPV oncogène a entraîné un plus grand nombre de colposcopies que les autres stratégies de dépistage (Tableau n°3). Cependant, le nombre de colposcopies nécessaires à la détection d'un seul cas de dysplasie sévère (CIN 3+) était le même pour les stratégies d'HPV oncogène primaire et hybride. L'un des inconvénients de l'étude est qu'elle ne comprenait qu'un cycle de dépistage. La fréquence optimale du dépistage d'HPV oncogène seulement est inconnue et il est difficile de savoir si la détection des cas avant 30 ans améliore le risque de morbidité ou de mortalité. Des études de coût-efficacité sont également nécessaires, notamment en comparant le test de dépistage primaire d'HPV oncogène et la stratégie hybride.

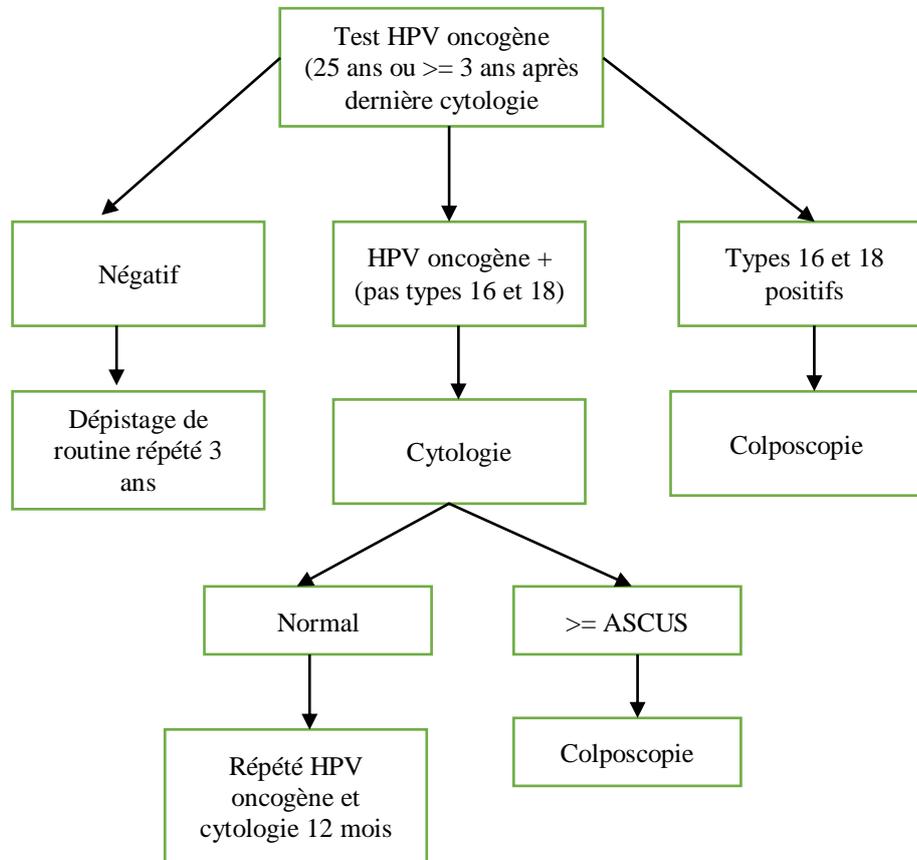


Figure 22 Algorithme de dépistage primaire du HPV proposé par un groupe d'experts [232].

* Groupe d'experts composé de 13 experts des groupes suivants: Société de gynécologie oncologie, Société américaine de colposcopie et de pathologie cervicale, Collège américain des obstétriciens et gynécologues, Société américaine sur le cancer, Société américaine de cytopathologie, Collège américain des pathologistes, Société américaine de pathologie clinique. † Seul le test HPV Roche cobas a été approuvé par la FDA pour ce test. Abréviations: HPV, virus du papillome humain à haut risque; ASC-US, cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée.

Tableau 3 : Comparaison des stratégies de dépistage pour la détection des anomalies du col utérin (CIN 3+) lors d'un cycle de dépistage auprès de 40 901 femmes [230].

Stratégie de dépistage	Nombre de cas CIN détectés	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Colposcopie requis
Cytologie seule âge 25 ans	179	4,8	97,1	1934
Cytologie seule âge 25 – 29 ans et co-test âge 30 ans et plus	240	61,7	94,6	3097
Test primaire HPV oncogène âge 25 ans et plus	294	76,1	93,5	3769

Les résultats de l'essai ATHENA, ainsi que d'autres études similaires démontrant une sensibilité améliorée du test HPV de dépistage primaire oncogène par rapport à la cytologie [202], ont incité un groupe d'experts à publier en 2015 des lignes directrices cliniques provisoires concernant l'utilisation du dépistage primaire d'HPV oncogène dans la pratique clinique [232]. Ces lignes directrices suggèrent que (1) le dépistage d'HPV oncogène peut être considéré comme une alternative à une stratégie de dépistage basée sur la cytologie; (2) le dépistage d'HPV oncogène ne devrait pas commencer avant 25 ans et au plus tôt 3 ans après le dernier test de cytologie normal, et (3) un nouveau test après un dépistage primaire négatif d'HPV oncogène ne devrait pas survenir plus tôt que 3 ans. Le panel s'inquiétait des risques, déclarant que la progression vers le cancer était rare et que la détection de la plupart des maladies détectées dans le groupe des 25 à 29 ans pouvait être différée sans danger jusqu'à 30 ans et plus. Ils ont souligné que la cytologie seule ou le co-test sont actuellement les seules options de dépistage recommandées par toutes les grandes sociétés, notamment la Société américaine de colposcopie et de pathologie cervicale, la Société américaine du cancer, le Groupe de travail des services de prévention des États-Unis et le Collège américain des obstétriciens et gynécologues [229, 233, 234]. En outre, les recommandations pour les

meilleures pratiques publiées en juin 2015 par l'American College of Physicians incluait la recommandation selon laquelle le dépistage d'HPV oncogène ne devrait pas commencer avant l'âge de 30 ans [235].

❖ **Dépistage urinaire du HPV :**

La détection du HPV cervical dans l'urine représente une méthode potentiellement plus accessible et acceptable, évitant la nécessité d'un examen pelvien [236]. Cependant, quelle est la précision de cette méthode pour la détection du HPV cervical? Cela a été évalué dans une méta-analyse [231], dans laquelle des études éligibles pour l'inclusion comparaient la détection du HPV dans l'urine à la détection dans le col de l'utérus chez toute femme sexuellement active s'inquiétant de l'infection par l'HPV ou le développement d'un cancer du col de l'utérus. La positivité des urines a été comparée à celle des frottis cervicaux collectés par les cliniciens pour tous les HPV, les HPV oncogène et les HPV 16 et 18. Au total, 14 études ont été incluses dans la méta-analyse. Le Tableau n°2 montre la sensibilité et la spécificité du HPV urinaire pour la détection du HPV cervical. La précision du HPV urinaire pour la détection du HPV cervical était significativement plus élevée avec les échantillons urinaires de premier jet, principalement en raison d'une sensibilité plus élevée. Cette étude sur la précision du diagnostic n'a pas évalué le résultat important du cancer invasif ni même de la CIN. En outre, bien que la sensibilité et la spécificité globales du test soient relativement élevées, la sensibilité et la spécificité individuelles varient de manière significative entre les études. Sur la base de ces données, le test du HPV urinaire constituera probablement une alternative acceptable au test du HPV du col utérin à l'avenir pour les populations de patientes difficiles à atteindre.

3.4.2.1. Organisation du programme de dépistage du cancer du col utérin :

Le succès de tout programme de dépistage dépend de son fonctionnement dans son intégralité. Les exigences incluent dans un programme sont les suivants:

- assurer des niveaux élevés de couverture de la population cible à dépister (80% ou plus);
- offrir des services attentionnés de haute qualité;
- développer et surveiller de bons systèmes de référence assurant un bon suivi des patientes;
- veiller à ce que les patientes reçoivent une prise en charge appropriée, acceptable et bienveillante dans le contexte du consentement éclairé.

Les programmes ont besoin d'être adaptés localement et les concepteurs du programme dans son ensemble doivent être conscients des multiples obstacles que les femmes peuvent rencontrer dans l'accès aux services (accès physique, considérations économiques, contrôle sur la prise de décision au niveau du ménage, accès à l'information, etc.) et tenter de réduire ces obstacles. La plupart des tests utilisés pour le dépistage du cancer du col utérin sont inconfortables et potentiellement embarrassants, car ils nécessitent un examen vaginal avec un spéculum. Une formation adéquate des prestataires de soins de santé sur le programme de dépistage proprement dit, des compétences techniques en matière de technique de dépistage, de systèmes de référence, de protocoles de traitement, de contrôle de qualité du test de dépistage, etc., sont essentielles pour la mise en place ou la réorganisation des programmes de dépistage. Le type de test de dépistage est subordonné à la nécessité de disposer de ces systèmes et de bien fonctionner. De plus, ces systèmes sont nécessaires, quelle que soit la méthode de dépistage utilisée.

❖ **Les éléments essentiels pour le succès du dépistage du cancer du col utérin :**

✚ **Une décision éclairée d'initier le dépistage du cancer du col utérin dans le cadre d'un programme national de lutte contre le cancer :**

Le dépistage du cancer du col de l'utérus devrait être planifié dans le contexte de la planification nationale et une décision prise après détermination de la priorité relative du cancer du col de l'utérus dans le pays [237].

Dans de nombreux pays en développement, le dépistage du cancer du col utérin existe sous une forme ou une autre, souvent associé à des services de santé maternelle ou infantile et / ou en tant que composante des soins de santé privés pour les femmes mieux nanties. Comme déjà indiqué, de tels programmes tendent à être inefficaces, car la couverture adéquate ne s'étend pas à la majorité des femmes à haut risque de développer la maladie. De plus, ils sont décentralisés et ne sont que partiellement financés. De plus en plus, dans ces pays, les familles à faibles et moyens revenus ont du mal à fournir les fonds nécessaires aux soins de longue durée. Cependant, il est peu probable que le simple fait de fournir des fonds pour l'intensification de ces efforts permette au programme de réussir. L'expérience au Royaume-Uni confirme qu'une réorganisation radicale du programme est nécessaire, avec des incitations appropriées pour assurer la participation des prestataires de soins de santé concernés [238]. Dans plusieurs autres pays d'Europe occidentale dotés de systèmes de santé libéraux, le dépistage est souvent effectué sur une base opportuniste, caractérisé par un sur-dépistage des personnes à faible risque associé à un sous-dépistage de certains groupes sociaux à haut risque et à une qualité de dépistage hétérogène. Il est souvent impossible de documenter l'efficacité du dépistage en raison du manque de surveillance adéquate [239].

 **La volonté politique de procéder, avec l'appui et le financement du ministère de la Santé :**

Bien que les programmes puissent initialement s'appuyer sur des donateurs extérieurs, ils ne deviendront jamais autonomes sans une décision politique de soutenir le programme et de le maintenir avec un financement gouvernemental après la fin du soutien externe. En outre, sans soutien politique, il peut s'avérer extrêmement difficile de faire face à diverses pressions internes, voire parfois externes, en vue de modifier les décisions prises en ce qui concerne le programme.

 **Une infrastructure de soins de santé adéquate :**

Il est impossible d'organiser des programmes de dépistage en l'absence d'un système de soins de santé capable d'offrir les services de diagnostic et de traitement inséparables du dépistage. Il est important de veiller à ce que l'introduction du dépistage ne nuise pas à d'autres services de santé importants. Par conséquent, la mise en œuvre du dépistage du cancer du col de l'utérus doit être planifiée de manière à ce qu'elle soit compatible avec le développement de l'infrastructure de soins de santé du pays. L'élaboration d'un programme de dépistage du cancer du col utérin peut faciliter l'amélioration du fonctionnement d'un système de soins de santé. Il devrait donc être entrepris de manière à être intégré aux services existants de manière à améliorer le fonctionnement du système de santé. Les systèmes de santé peuvent être réformés, mais les conseils appropriés doivent être donnés. Les gestionnaires ayant une formation adéquate et possédant les compétences nécessaires pour comprendre les aspects inter reliés de la mise en place d'un programme et traiter chacun de ces aspects font souvent défaut dans les systèmes de santé. Le besoin le plus profond est de soutenir les fonctions de gestion afin de permettre la sélection.

Définition de la population cible :

La population cible devrait être définie en termes d'âge. Rarement d'autres paramètres sont appropriés, bien que l'épidémiologie de la maladie dans le pays oriente le processus de prise de décision [240]. Il est important que les décisions en matière d'âge soient prises sur la base des taux d'incidence du cancer du col utérin invasif liés à l'âge et non sur la répartition en pourcentage par âge des cas de cancer détectés cliniquement dans le pays.

Éducation de la population cible :

Il a été bien établi que l'éducation professionnelle et publique, combinée à la disponibilité d'un traitement pour les stades précoces du cancer invasif du col utérin, avait eu un effet important sur la réduction de la morbidité et de la mortalité liées à la maladie, bien avant l'introduction des programmes de dépistage [241]. L'éducation est donc une mesure fondamentale qui contribuera au diagnostic précoce de la maladie et sur laquelle doit reposer le dépistage. Il est important que les programmes éducatifs soient conçus en tenant compte de la culture du pays et qu'ils observent les mythes qui prévalent au sujet du cancer. Dans certaines cultures, les hommes auront également besoin d'informations. Les femmes ne doivent pas être contraintes à se soumettre au dépistage ni recevoir des messages trop optimistes concernant les avantages. Ainsi, les femmes doivent comprendre qu'un test négatif, bien qu'encourageant, ne garantit pas l'absence de maladie, ni à l'avenir, et inversement, un test positif ne signifie pas le cancer, mais la nécessité d'investigations plus approfondies. L'éducation par les médias ne sera que partiellement efficace. L'éducation sera également nécessaire lors de l'administration des tests de dépistage ou de l'orientation des femmes vers le diagnostic. Cette éducation doit être dispensée

par des personnes capables d'interagir personnellement avec des sujets et doit être interactive et non simplement passive.

Un moyen d'identifier la population cible :

Le moyen idéal est un registre de population, mais celui-ci sera souvent indisponible ou inaccessible au programme de dépistage, même s'il est présent. On trouve souvent que d'autres moyens existent et qu'ils sont accessibles, cependant, à condition que la législation sur la protection des données permette un tel accès. Ceux-ci comprennent un recensement effectué localement, des registres de vote et des dossiers médicaux existants.

Les moyens d'inviter la population cible pour le dépistage :

Cela nécessitera également des approches conçues pour les circonstances locales. Ils peuvent inclure des lettres d'invitation dans des communautés alphabétisées, des invitations dans des médias, des efforts particuliers en vue du recrutement d'agents de santé ou de volontaires travaillant dans la communauté, ou utilisant les contacts que les femmes établissent avec le système de santé à d'autres fins, si aucune des autres approches n'est possible. Dans de nombreux pays, il sera nécessaire de prendre en compte les problèmes de santé personnels de la femme afin de garantir sa collaboration avec le dépistage.

Formation des professionnels de la santé concernés :

Il existe de nombreux types de professionnels de la santé qui nécessiteront une formation. Pour l'administration du test de dépistage, ceux-ci ont tendance à être spécifiques au test qui sera utilisé et sont discutés plus en détail dans les sections suivantes. Cependant, pour tous les tests, des professionnels correctement formés seront nécessaires pour le diagnostic et le traitement des anomalies détectées.

Le lancement de programmes en sélectionnant au préalable le personnel de santé actuel peut accroître l'empathie des prestataires de services. Du point de vue de la direction, une méthode de surveillance continue prenant en compte des questions telles que la vie privée, les interactions respectueuses, le consentement éclairé, etc., serait importante pour renforcer leur rôle central dans l'offre de services et pour maintenir l'offre de services respectueux.

Les méthodes permettant aux utilisateurs de services de surveiller la qualité des soins sont une option qui s'est avérée utile dans d'autres programmes et qui devrait également être étudiée [242]. Des moyens doivent être introduits pour faciliter la résolution de problèmes et l'apprentissage en équipe. Le problème est souvent de changer les pratiques enracinées des médecins, des sages-femmes et des autres professionnels qui ont été impliqués dans le dépistage, en dépit de ressources financières limitées. La méthodologie nécessite une combinaison d'approche d'identification et de résolution des problèmes et une variante de l'approche médicale par problème.

Les principales zones d'intervention sont personnelles (consistance, optimisme, flexibilité, bonnes relations interpersonnelles et qualité) et ont pour objectif collectif de «réaliser» des objectifs spécifiques dans une vue d'ensemble systémique, masse critique, travail en équipe, utilisation efficace des ressources, projet planifié avec apport créatif de l'équipe locale et information de qualité correctement diffusée. Le processus inclut :

- Définition du problème comme un écart quantifié entre une situation réelle et une situation souhaitée, avec les meilleures informations et / ou estimations disponibles.
- Options générales pour résoudre le problème défini.
- Analyse des options pour résoudre le problème.
- Choix des meilleures solutions à la lumière des critères pertinents.

- Conception de stratégies pour mettre en œuvre les solutions.
- Mise en œuvre de la solution.
- Révision et modification de la solution à la lumière de l'expérience.
- Évaluation des résultats.

 **Le système de référence défini pour les femmes présentant une anomalie et un mécanisme permettant de s'assurer que les femmes présentant une anomalie se présentent en vue d'un diagnostic et d'un traitement.**

Il est essentiel de veiller à ce que les femmes présentant une anomalie définie subissent les tests de diagnostic appropriés et, si la lésion nécessitant un traitement est confirmée, de recevoir le traitement approprié. Il ne devrait y avoir aucun obstacle financier à une telle référence et à une telle participation. Les prestataires de la santé travaillant au niveau primaire devraient comprendre le processus.

Plusieurs études ont identifié des systèmes de communication et de rétroaction médiocres entre le personnel des cliniques et des laboratoires et entre les centres de dépistage et les centres de traitement. Les niveaux de soins secondaires et tertiaires ne se voient pas comme faisant partie d'un système. Ils ne voient pas l'intérêt de rendre compte des résultats des patientes et les centres de soins primaires peuvent avoir des difficultés à prendre rendez-vous pour un suivi des patientes. C'est un obstacle que les patientes sont souvent obligées de négocier elles-mêmes. Fréquemment, les patientes référées vers des centres de soins de deuxième niveau ayant des résultats anormaux sont soumises à un nouveau test de Papanicolaou et sont invitées à revenir une fois que ce résultat est disponible. Tout cela est aggravé par la faiblesse des systèmes d'information et de surveillance. Dans de nombreux centres, il n'est pas possible de relier les

données et donc de savoir si une patiente a présenté et reçu des soins. Cela entraîne encore une fois un personnel démotivé et un suivi inadéquat des patientes.

Ligne directrice de prise en charge des patientes :

Il est important que le personnel de soins primaires élabore des protocoles sur la manière d'interpréter les résultats des tests de dépistage et d'agir en conséquence. Leur absence peut entraîner une action inadéquate et le risque que les patientes nécessitant des tests répétés, ou d'investigations et un traitement définitif seront négligés. Cela entraîne également des coûts importants pour les services de soins de santé et les femmes individuelles lorsque les femmes sont inutilement invitées à se présenter à un autre test. La cryothérapie, la procédure de résection électrochirurgicale à l'anse (LEEP), l'ablation au laser et la conisation à froid sont différentes options thérapeutiques standard pour le traitement des lésions précancéreuses et la plupart d'entre elles peuvent être administrées en ambulatoire. Il a maintenant été établi que tous les traitements ambulatoires standard pour la dysplasie sous colposcopique sont très efficaces et sont associés à de faibles taux de complications. Aucune différence significative dans les taux d'échec global et de complication entre ces différentes modalités de traitement n'a été observée dans les essais cliniques randomisés réalisés dans les pays développés [243-248]. Il est impératif que des ressources adéquates soient identifiées et investies pour mettre en place une infrastructure minimale en termes de structures de diagnostic (colposcopie, histopathologie) et de traitement (cryochirurgie, LEEP, conisation à froid) dans les services de santé avant que des décisions concernant la mise en œuvre de programmes de dépistage ne soient prises.

Suivi des patientes:

Des systèmes de suivi de routine des patientes doivent être mise en place. De tels systèmes peuvent être absents à cause de la faible introduction des programmes de dépistage, en partie parce que le financement des services de santé diminue et que le suivi des patientes pour toute maladie n'est pas considéré comme une priorité. Les superviseurs doivent être encouragés à considérer cela comme faisant partie d'un système visant à améliorer la qualité des soins.

 **Le moyen d'identifier les échecs du programme, par ex. cancer invasif :**

Si le programme est défini dans une zone où il existe un registre du cancer basé sur la population, les cancers invasifs seront identifiés en reliant le fichier de dépistage au registre du cancer. S'il n'existe pas de registre, il faut trouver un moyen de mettre en place un registre de tous les cas de cancer invasif du col utérin, quel que soit le diagnostic, pour servir spécifiquement le programme. Avec les deux approches, il convient de tenter de distinguer les cas diagnostiqués à la suite du dépistage (souvent micro-invasifs ou à un stade précoce) de ceux diagnostiqués cliniquement, les véritables échecs du programme. Cependant, il convient en plus de déterminer si ces derniers cas ont déjà été examinés et constituent donc des échecs du processus de dépistage, ou n'ont jamais été examinés, du fait du processus de recrutement.

Il est important de reconnaître que même si un programme de dépistage est bien organisé, il continuera d'y avoir un dépistage adéquat chez les femmes présentant des lames négatives vraies qui développent un cancer du col de l'utérus. Une des raisons pourrait être que la lésion n'est pas exfoliée, une autre est que la malignité particulière a progressé trop rapidement pour pouvoir être détecté par dépistage. On peut donc s'attendre à certains cancers invasifs dans la

population dépistée bien que l'organisation veille à les réduire au minimum. La population invitée au dépistage devrait également en être consciente et conseiller de signaler les symptômes lorsqu'ils se manifestent.

La définition du plan d'évaluation :

Des stratégies d'évaluation ont été proposées [237, 240, 249, 250]. Finalement, le succès du programme sera déterminé par la réduction de l'incidence du cancer invasif. Si l'on obtient une excellente couverture avec le dépistage, l'incidence diminuera dans les 10 ans suivant le début du programme. Plusieurs critères intermédiaires peuvent être proposés pour suivre le programme:

Indicateurs de processus:

- > 80% des femmes âgées de 35 à 59 ans ont été informées du dépistage du cancer du col utérin.
- > 80% des prestataires de soins de santé primaires formés au dépistage.

Indicateurs d'impact:

- > 80% des femmes âgées de 35 à 39 ans ont été dépistées au moins une fois.

Indicateurs de résultat :

- Réduction > 30% de la proportion de cas de cancer invasif du col utérin avec une maladie avancée (stade II+).

Cependant, il faut prendre soin de ne pas trop compter sur le processus et les indicateurs d'impact, à moins qu'il ne soit prouvé que les femmes qui entrent dans le programme incluent celles qui sont à haut risque de développer la maladie.

❖ **Composantes fondamentales essentielles pour un programme organisé :**

 **Leadership:**

Un leadership efficace est crucial. Le responsable doit avoir des caractéristiques, une expérience et des qualifications similaires à celles définies pour les coordinateurs des programmes nationaux de lutte contre le cancer [237].

 **La gestion:**

La gestion de toutes les phases du programme est également essentielle. Les programmes échouent souvent parce qu'un élément important a échoué (par exemple, l'incapacité de s'assurer que les femmes présentant une anomalie se présentent pour le diagnostic et le traitement). Les gestionnaires ont besoin de formation pour comprendre les exigences d'un programme efficace.

 **Attention portée sur les liens entre tous les niveaux de programme:**

Il existe plusieurs «niveaux» différents dans un programme. Par exemple, le niveau de recrutement, le niveau de laboratoire, le niveau de colposcopie, le niveau de traitement, le niveau de suivi. L'organisation du programme doit assurer des liens adéquats entre ces différents niveaux et faire en sorte que chaque niveau comprenne ce qui se passe le lendemain et qu'il existe une communication adéquate entre eux. L'objectif est de s'assurer que les femmes passent d'un niveau à l'autre (si nécessaire), sans que la femme ait à prendre l'initiative avec une compréhension limitée du processus.

 **Budgétisation :**

Chaque composante du programme nécessite une budgétisation réaliste. Le processus devrait être conduit en collaboration avec des experts du ministère

de la Santé. Ils auront besoin d'informations spécifiques sur les besoins de chaque composante du programme. Un organigramme détaillé facilitera ce processus.

3.4.2.2. Prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin :

La prise en charge active de la néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) est nécessaire pour enrayer la progression de la maladie et prévenir le développement d'un carcinome invasif. La CIN peut être traitée par des méthodes destructrices ou excisionnelles.

Les différentes méthodes de traitement destructeur sont :

- La cryothérapie
- L'électrocoagulation
- La coagulation à froid
- La vaporisation au laser.

❖ Principe du traitement destructeur:

La thérapie destructrice élimine l'épithélium anormal avec des modifications topographiques minimales du col de l'utérus [251-255].

❖ Prérequis de la destruction :

La préoccupation primaire dans le traitement de la CIN par des méthodes destructrices est de savoir si le traitement est adéquat pour éliminer complètement la lésion CIN. Par conséquent, les conditions préalables suivantes doivent être remplies avant de procéder au traitement destructeur.

1. Les cancers invasifs doivent être exclus.
2. La lésion doit être entièrement visible.
3. Il ne devrait y avoir aucune preuve de dysplasie glandulaire.

4. Une expertise clinique dans ces techniques est essentielle.
5. La patiente devrait être compliant pour un suivi.

❖ **Les méthodes de traitement destructeur:**

✚ **La cryothérapie**

La cryothérapie a été introduite pour la première fois aux États-Unis par Crisp [255]. Elle est également connue comme cryocautérisation ou cryochirurgie. La technique utilise une cryosonde avec une pointe en métal hautement conducteur, généralement en argent et en cuivre, en contact direct avec une lésion d'exocol. La congélation rapide des tissus est due à une chute de température importante, qui est obtenue lorsqu'un gaz réfrigérant comprimé est autorisé à circuler à travers une petite ouverture de la cryosonde.

○ **Principe de la cryothérapie :**

La congélation rapide provoque une nécrose cellulaire par cristallisation intra et extracellulaire, entraînant une déshydratation cellulaire, un choc thermique, une stase vasculaire et une dénaturation des protéines. Les cellules néoplastiques sont endommagées en raison de la congélation rapide et du dégel lent.

○ **Équipement de la cryothérapie :**

La cryothérapie nécessite moins d'investissements financiers pour l'équipement, la maintenance et les réparations. L'équipement requis est le suivant:

1. Unité de cryothérapie avec cryosondes
2. Bouteille de gaz.

○ **Unité de cryothérapie avec cryosondes :**

L'unité de cryothérapie comprend un pistolet de cryothérapie fixé à un tube de transport de gaz flexible, un manomètre indiquant la pression du gaz

dans le cylindre, un silencieux de sortie, un déclencheur de gaz permettant le dégagement de gaz du réservoir vers la crysonde à haute pression et une crysonde (Figure n°21 a, b). Les crysondes sont de deux types; bout plat et une sonde avec extension endocervicale de 2 mm. L'argent et le cuivre sont les meilleurs matériaux à utiliser dans les bouts de sonde, car une conductivité élevée produit à la fois un meilleur effet de congélation et une cryonécrose locale plus efficace [256]. La taille et la forme de la sonde affectent la profondeur de la cryonécrose [257]. Les embouts de mini-cônes de 19 et 25 mm sont recommandés pour la profondeur requise de la cryonécrose.

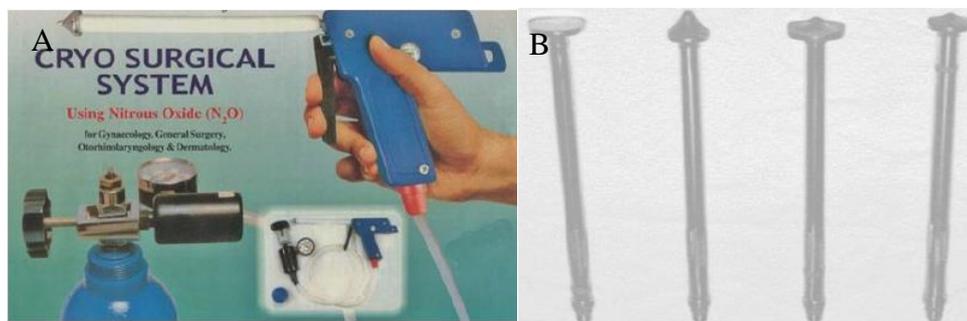


Figure 23 : Équipement de la cryothérapie.
A : unité de la cryothérapie. B : Sonde de la cryothérapie.

○ **Bouteille de gaz:**

Les gaz sélectionnés pour la cryothérapie doivent avoir leur point de congélation inférieur à la plage cryogénique de -20 à -30 °C nécessaire à la destruction des tissus. L'oxyde nitreux (NO_2) et le dioxyde de carbone (CO_2) sont utilisés en cryothérapie car ces gaz assurent un excellent transfert thermique lors de la circulation dans l'embout de la sonde (Figure n°22) [258, 259]. Le NO_2 produit des températures plus basses et plus profondes que le CO_2 [260].



Figure 24 : Bouteille de gaz

La comparaison de la profondeur de destruction des tissus est présentée dans le Tableau n°4.

Tableau 4 : Profondeur de destruction des tissus.

Profondeur de destruction	Gaz	Température
3 mm	Dioxyde de carbone	- 68 °C
5 mm	Oxyde nitreux	- 89 °C

○ **Critères d'éligibilité pour la cryothérapie :**

- La lésion doit être sur l'exocol et visible dans toute son étendue. Aucune extension de la lésion n'est notée dans le canal endocervical ni dans le vagin.
- La lésion peut être recouverte adéquatement par la sonde de cryothérapie et ne doit pas dépasser 2 mm au-delà du bout de la sonde de cryothérapie.
- La lésion CIN doit être confirmée par colposcopie ou biopsie.

○ **Conte- indication de la cryothérapie :**

1. La grossesse :

La cryothérapie ne doit pas être pratiquée chez la femme enceinte car le risque de perte de grossesse est plus grand pendant la grossesse. Pendant la

grossesse, un suivi des lésions CIN avec colposcopie est effectué tous les trimestres, mais le traitement est retardé jusqu'à 12 semaines après l'accouchement [261].

2. Carcinome invasif :

La cryothérapie ne doit pas être effectuée avant que l'invasion ne soit exclue. Il ne devrait pas y avoir de suspicion de dysplasie glandulaire.

3. Maladie inflammatoire pelvienne:

Il est conseillé de retarder la cryothérapie jusqu'à ce que l'infection ait été traitée et résolue complètement. Le risque d'infection postopératoire après la cryothérapie est minime mais peut être augmenté si la procédure est réalisée chez les femmes atteintes d'une maladie inflammatoire pelvienne, d'une cervicite sexuellement transmissible telle que la chlamydie ou la gonorrhée, la trichomonase vaginale et la vaginose bactérienne.

4. Modifications atrophiques marquées du col de l'utérus :

Chez les femmes âgées, s'il existe une atrophie marquée due à un déficit en œstrogènes, la coloration du bord externe de la lésion est non distincte. Dans de telles conditions, la cryothérapie peut être réalisée après un traitement à base d'œstrogènes topiques et une réévaluation colposcopique.

5. Menstruation :

La cryothérapie ne doit pas être effectuée durant les menstruations.

○ Technique de la cryothérapie :

Avant de procéder à la cryothérapie, le prestataire de soins de santé doit confirmer que la patiente est éligible pour la thérapie conformément aux critères d'éligibilité. Un consentement éclairé est pris. Le clinicien doit expliquer la procédure à la patiente et la rassurer. La procédure est réalisée sous guidage colposcopique sans anesthésie (Figure n°23).

[Texte]



Figure 25 : Les instruments nécessaire pour la cryothérapie

La femme doit être placée dans une position de lithotomie dorsale et un spéculum de Cusco est inséré pour exposer le col de l'utérus. La surface de la cryosonde est nettoyée avec du sérum salé ou recouverte par un gèle hydrosoluble dans l'eau pour permettre un bon contact et une application ferme de la pointe de la cryosonde sur le col de l'utérus et un abaissement optimal de la température tissulaire. Lors de l'application de la cryosonde, il faut veiller à ce que les parois vaginales ne soient pas en contact avec la cryosonde. Aucune anesthésie n'est requise sauf chez les patientes très anxieux qui peuvent recevoir un anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 30 minutes avant la procédure.

La sonde doit recouvrir complètement la lésion. La gâchette de gaz dans le cryogun est relâchée et le gaz s'échappe avec un sifflement. Le gaz circulant à travers la cryosonde retire de la chaleur du col utérin jusqu'à ce que la température de congélation soit atteinte. À mesure que la congélation progresse, de la glace se forme sur le col et sur la cryosonde. La rapidité de la formation de la boule de glace et l'efficacité de la procédure dépendent de:

- Pression adéquate du gaz dans le réservoir
- Application correcte et ferme de la sonde sur le col de l'utérus
- Gaz cryogénique utilisé [259] (Figure n°24)



Figure 26 : Gaz de cryogénie.
L'aiguille du manomètre doit être dans la zone verte.

La cryothérapie à base d'oxyde nitreux atteint une température d'environ -89 °C et le système à base de dioxyde de carbone atteint à -68 °C au cœur du tissu qui se trouve au centre de la boule de glace. La température au bord du tissu congelé peut être d'environ -20 °C. La température minimale de l'embout de la sonde pour une congélation efficace des tissus doit être de -60 °C. Une congélation adéquate est obtenue lorsque le bord de la boule de glace dépasse de 4 à 5 mm du bord extérieur du cryotip; ceci garantira que la cryonécrose se produit jusqu'à une profondeur d'au moins 5 mm [259]. Les deux méthodes de cryothérapie sont les suivantes:

1. Simple congélation: Dans cette méthode, le gaz cryogénique est appliqué en continu.
2. Double congélation: Il consiste en deux cycles séquentiels «congélation / dégelation»; chaque cycle comprend 3 min de congélation suivies de 5 min de décongélation (3 min de congélation – 5 min de décongélation – 3 min de congélation – 5 min de décongélation). La technique de double congélation produit plus de destruction des tissus que le cycle de congélation simple [256, 262].

Une fois la décongélation terminée, la glace de la crysonde est totalement nettoyée, puis la sonde est retirée en faisant doucement pivoter le col. Après la procédure, le col de l'utérus est examiné pour détecter tout saignement.

- a) Cryoprobe infirme contact avec le col de l'utérus, processus de congélation en cours.
- b) Formation de glace au centre et au bord de la pointe de la sonde
- c) Apparence du col utérin immédiatement après la cryothérapie (Figure n°25)



Figure 27 : Le col immédiatement après la cryothérapie.

○ **Nettoyage de Cryoprobe et Cryogun**

Le cryotip est lavé à l'eau claire jusqu'à ce qu'il soit visiblement propre. La désinfection de haut niveau du cryotip se fait en la faisant bouillir dans l'eau pendant 20 min ou en la faisant tremper dans un désinfectant chimique pendant 20 min, puis rincée à l'eau. Il est essentiel que la partie creuse du cryotip soit complètement sèche avant de l'utiliser pour le prochain cas; sinon, l'eau gèlerait et la sonde pourrait se fissurer.

○ **Les effets secondaires de la cryothérapie :**

- Des crampes utérines peuvent survenir pendant ou peu de temps après le traitement.
- Une syncope vaso-vagale rare peut survenir au cours de la procédure chez les patientes anxieuses.

- Des écoulements vaginaux aqueux abondants sont observés pendant 2 à 4 semaines après le traitement. Donc, après la cryothérapie, le vagin ne devrait pas être bourré pour permettre aux sécrétions de s'échapper.
 - **Les complications à long-terme de la cryothérapie [263]:**
- Infection postopératoire: elle est rare et peut être réduite par un traitement adéquat des maladies sexuellement transmissibles (MST) avant la cryothérapie.
- Sténose cervicale: elle est observée dans moins de 1% des cas.
- Échec du traitement et récurrence de la CIN (Tableau n°5).
-

Tableau 5 : Complications de la cryothérapie [263].

Complication	Fréquence
Saignement sévère post-traitement	Rare
Maladie inflammatoire pelvienne ou cervicite	< 5%
Complications à long-terme	
Sténose cervicale	< 1%
Troubles de la fertilité. Résultats obstétricaux	Pas d'effet

○ **Suivi après la cryothérapie :**

Les femmes doivent être avisées de ne pas utiliser de tampons ou de douche vaginale pendant 4 semaines et doivent s'abstenir pendant 6 semaines. Les patientes doivent signaler au prestataire de santé qu'elles présentent l'un des symptômes suivants:

- Crampes abdominales basses graves
- Écoulement nauséabond
- Saignements abondants

- Fièvre plus de 2 jours

La cicatrisation a lieu dans les 6 semaines suivant le traitement. Un suivi avec l'IVA ou cytologie est effectué 6 et 12 mois après la cryothérapie. Ensuite, un suivi annuel est effectué pendant 3 ans. Si aucune anomalie n'est détectée pendant 3 ans, la patiente est référée pour un programme de dépistage de routine.

- **La cryothérapie et le VIH :**

Chez les femmes séropositives, le virus VIH1 est libéré dans les sécrétions vaginales après la cryothérapie, ce qui peut augmenter la transmissibilité du VIH. Par conséquent, les préservatifs doivent être distribués gratuitement après la cryothérapie dans les environnements où l'infection à VIH est endémique.

- **Efficacité de la cryothérapie :**

La cryothérapie pour le traitement des lésions de bas grade est efficace avec un taux de réussite atteignant 94%, mais pour les lésions de haut grade, le taux de cicatrisation est de 84–86% (Tableau n°6).

Tableau 6 : Taux de guérison de la cryothérapie [263].

Grade de la CIN	% de guérison
CIN1	94%
CIN2	91%
CIN3	84%
CIN1 + globale	88%
CIN2 + globale	86%

- **Les causes d'échec de la cryothérapie :**

- 1. L'évaluation de la lésion avant traitement n'est pas correcte (bilan de diagnostic médiocre).**

La cryothérapie ne permet pas de traiter une lésion étendue de haut grade avec la participation des glandes cervicales plus profondes et des fentes. Si l'étendue linéaire de la lésion est supérieure, par exemple, lorsque la lésion occupe plus de

trois quadrants du col de l'utérus, elle ne sera pas traitée efficacement par cryothérapie.

2. Technique défectueuse :

Il est essentiel de maintenir un bon contact entre le bout de la sonde et le tissu tout au long de la procédure. Un contact médiocre signifie une variation relativement importante de la température atteinte dans la boule de glace et donc une efficacité variable dans le tissu cible, ce qui conduit à un échec de la thérapie. La pression du gaz dans le réservoir doit être suffisante pour permettre un écoulement efficace du réfrigérant à travers le bout de la sonde pendant la durée de traitement requise. La pression de gaz minimale indiquée sur le manomètre doit être de $40 \text{ kg} / \text{cm}^2$. Si la pression du réservoir de gaz n'est pas vérifiée avant de commencer la procédure et si elle est basse, la congélation sera insuffisante et aucune cryonécrose requise ne sera nécessaire, ce qui entraînera un échec du traitement.

○ Prise en charge des femmes en cas d'échec de la cryothérapie :

L'échec du traitement est observé chez 5 à 10% des femmes traitées. En cas d'échec thérapeutique, une biopsie de toutes les lésions persistantes doit être réalisée pour écarter tout risque de carcinome invasif non soupçonné, puis un nouveau traitement par cryothérapie, LEEP ou conisation à froide est effectué selon le cas [264].

✚ La vaporisation du laser CO²:

Dans la vaporisation au laser CO₂, l'ébullition de l'eau intracellulaire provoque la vaporisation des tissus. L'incinération des protéines et des minéraux conduit à une carbonisation de la zone traitée [265].

○ **Technique:**

Le laser CO₂ est monté sur le colposcope. La vaporisation commence par la lèvre postérieure et à une marge de 5 mm du bord de la lésion jusqu'à la profondeur des glandes cervicales, ce qui est identifié par l'apparition d'une matrice de collagène jaune. La profondeur de destruction des tissus est de 6–7 mm. La vapeur produite lors de la procédure est éliminée par une pompe d'aspiration. La profondeur de la destruction tissulaire dépend de

- La puissance du faisceau laser
- La durée d'exposition par faisceau laser
- La taille du point du faisceau [266]

La procédure est terminée dans les 15 à 20 minutes.

○ **Avantages de la vaporisation au laser CO₂ :**

1. La profondeur et l'étendue de la destruction des tissus sont contrôlées avec précision.
2. La vaporisation au laser élimine la lésion au même moment du traitement, tandis que dans d'autres techniques destructrices, l'élimination de la lésion avec nécrose des tissus survient une à deux semaines plus tard.
3. La cicatrisation survient rapidement avec une fibrose minimale.
4. Les écoulements aqueux durent 1 semaine contre 4 semaines pour la cryothérapie.
5. L'infection postopératoire est rare car les vaisseaux sanguins et lymphatiques ont été scellés au moment de la chirurgie.
6. D'excellents taux de cicatrisation. Excellente cicatrisation avec des taux de cicatrisation par vaporisation au laser au CO₂ cité par Wright et al., sont respectivement de 97,6%, 95% et 94,7% pour les CIN 1, CIN 2 et CIN 3 [267].

7. Aucun effet sur la fonction de reproduction.

○ **Inconvénient de la vaporisation au laser CO2 :**

Le coût élevé de l'équipement et de son entretien et un haut degré d'expertise sont nécessaires pour la thérapie.

 **Électrocautérisation:**

C'est la plus ancienne méthode de prise en charge de la CIN. C'est une procédure ambulatoire et ne nécessite pas d'anesthésie. Elle implique des mouvements radiaux à partir du canal cervical à la périphérie du col de l'utérus avec un instrument chauffant du type résistant. Le traitement n'est pas très efficace car la profondeur de destruction des tissus n'est que de 2-3 mm [254, 255].

 **Électrodiathermie:**

La procédure est réalisée en salle d'opération sous anesthésie générale. Dans cette procédure, la totalité de la zone de transformation et l'épithélium cylindrique adjacent sont détruits à une profondeur de 1 à 1,5 cm à l'aide d'une aiguille et d'une électrode à anse. La cicatrisation est terminée au bout de 4 semaines et un écoulement sanguin peut survenir 3 à 4 semaines après la procédure. Les résultats sont comparables aux autres formes de traitement destructeur local et le taux de guérison varie entre 88 et 98% [268].

 **Coagulation à froid :**

La coagulation à froid est une méthode plus faisable, durable et abordable pour le traitement des lésions précancéreuses cervicales [269]. Elle a été introduite par Kurt Semm en 1996. Cette terminologie est impropre dans la

mesure où, dans cette technique, la lésion CIN est traitée à l'aide d'une sonde métallique chauffée. C'est une procédure OPD et ne nécessite pas d'anesthésie [254, 255].

○ **Principe de la coagulation à froid :**

La destruction du tissu anormal est effectuée par dommages thermiques.

○ **Prérequis pour la coagulation à froid:**

Ils sont les suivants:

1. Zone de transformation de type 1
2. Lésion impliquant moins de 75% de la zone de transformation
3. Pas de preuve de cancer invasif.

○ **Équipement requis pour la coagulation à froid :**

- Colposcope
- Speculum cervical
- Source de lumière
- Coagulateur à froid de Semm

○ **Coagulateur à froid de Semm [270, 271]**

C'est un appareil électronique compact fonctionnant sous 220 V. La plage de température est comprise entre 60 et 120 °C. Il possède une petite sonde métallique recouverte de Tefl (Figure n°26).



Figure 28 : Coagulateur à froid de Semm

○ **Procédure de la coagulation à froid :**

La procédure est effectuée sous colposcopie. Aucune anesthésie n'est requise. La patiente est prise dans une position de lithotomie modifiée. L'étendue de la lésion est marquée par une colposcopie. Une sonde est appliquée sur le col de l'utérus à une température de 105 °C pendant 40 secondes sans toucher le vagin. Trois à quatre applications qui se chevauchent sont effectuées pour traiter la totalité de la zone de transformation. La sonde utilisée est nettoyée et stérilisée par chauffage à une température maximale de 120 °C pendant 45s.

La profondeur du tissu détruit dépend de :

1. **La température d'application de la chaleur** : Plus la température est élevée, plus la destruction des tissus est profonde.
2. **La durée d'exposition** : Une exposition plus longue entraîne une destruction accrue des tissus. La profondeur de destruction des tissus dépasse 4 mm après une application de 40 s. Avec de multiples applications, la profondeur de destruction des tissus augmente à 7 mm.

○ **Conseil post-procédure de la coagulation à froid:**

1. La femme doit être informée qu'elle peut avoir un léger écoulement sanguinolent après la procédure.
2. Elle devrait suivre un traitement antibiotique après le traitement.
3. L'abstinence d'un mois est conseillée.
4. La patiente doit signaler au prestataire de soins de santé si elle présente des symptômes tels que fièvre, pertes nauséabondes, saignements ou douleurs abdominales intenses.

○ **Complications de la coagulation à froid :**

Les complications sont rares. Parfois, des problèmes immédiats peuvent survenir tels que douleur, crampes abdominales, saignements ou brûlures

vaginales. Les complications tardives sont la maladie inflammatoire pelvienne et la sténose cervicale (1%). Il n'y a pas d'effets indésirables sur les résultats obstétricaux, tels qu'une augmentation des taux d'avortement ou d'accouchement prématuré.

○ **Suivi après la coagulation à froid :**

La colposcopie et le frottis sont effectués 6 mois après la procédure. En résumé, la CIN est traitée par des techniques destructrices ou excisionnelles locales, qui ont toutes les deux un taux de guérison similaire. Les méthodes destructrices sont préférées chez les femmes plus jeunes qui sont plus conservatrices. Les méthodes destructrices sont relativement peu invasives et peuvent être effectuées en ambulatoire sans anesthésie. La cryothérapie est une méthode simple et efficace pour traiter certains cas de CIN. Elle peut être utilisée dans une approche en une seule visite en tant que la politique de «voir et traiter».

Les points clés de la technique destructrice

La CIN peut être traitée par différentes méthodes destructrices. Les méthodes destructrices sont relativement non invasives et peuvent être effectuées en ambulatoire sans anesthésie. Les conditions préalables pour les techniques destructrices sont que le carcinome invasif doit être exclu, la lésion doit être entièrement visible, il ne devrait y avoir aucune preuve de dysplasie glandulaire, une expertise clinique dans ces techniques est essentielle, et la patiente devrait être compliant pour le suivi. La cryothérapie est une méthode simple et efficace pour traiter des cas sélectionnés de CIN. Elle peut être utilisé dans des environnements pauvres en ressources, dans une approche en une seule visite, comme les politiques de «voir et traiter». La vaporisation au

laser élimine la lésion au même moment que le traitement, tandis que dans d'autres techniques destructrices, la lésion avec nécrose des tissus est enlevée une à deux semaines plus tard. La profondeur de la destruction des tissus peut être contrôlée avec précision et la cicatrisation survient rapidement avec un minimum de fibrose. Le coagulateur à froid de Semm provoque la destruction de tissus anormaux par des dommages thermiques à des températures pouvant atteindre 105 °C.

❖ **Les procédures excisionnelles ou résectionnelles pour le traitement des lésions intraépithéliales :**

Les options de traitement :

De nos jours, de nombreuses options de traitement des CIN sont disponibles (Tableau n°7). La décision quant au choix du traitement des CIN dépend de l'âge de la patiente et du désir de grossesse. Aucune thérapie n'est efficace à 100%, mais le rapport bénéfice / risque doit être expliqué afin que la patiente puisse prendre une décision raisonnable en ce qui concerne sa thérapie et son bien-être [272]. La prise en charge des lésions CIN de bas grade comprend un traitement conservateur par destruction ou excision de la zone de transformation, ou elles peuvent faire l'objet d'un suivi sans traitement. Il est connu que le traitement conservateur et l'observation sans traitement sont des options raisonnables pour les femmes atteintes de CIN 1, et en l'absence de preuves pour affirmer que l'un est meilleur que l'autre, la préférence d'une femme pour le traitement devrait être considérée comme importante dans la prise de décision sur une base individuelle [273-275]. Lorsque l'on choisit une technique pour traiter une lésion cervicale de bas grade, les techniques destructrices ont un taux de guérison supérieur à 90%, mais avec la procédure facile d'excision électrochirurgicale à l'anse (LEEP), elle reste un traitement très fréquent pour les lésions de bas grade [276-278]. Par ailleurs après la LEEP, le tissu est

également disponible pour l'histopathologie. Les patientes présentant des lésions de haut grade (CIN 2–3 / CIS) doivent être traités conformément aux directives du consensus 2012.

Tableau 7 : Modalité de traitement pour les lésions CIN.

Observation
Résection locale
Électrocautérisation
Cryochirurgie
Cautérisation au laser
Coagulation à froid
Procédure d'excision électrochirurgicale en anse (LEEP)
Conisation à froid ou au laser
Hystérectomie

Indication de la résection:

- Les curetages endocervicaux sont positifs pour une lésion intraépithéliale ou un carcinome microinvasif.
- Les diagnostics cytologiques et histopathologiques ne sont pas cohérents.
- La totalité de la zone de transformation n'est pas accessible.
- Le carcinome microinvasif est diagnostiqué par biopsie.
- La cytologie ou la biopsie a prouvé un épithélium glandulaire cancéreux ou précancéreux [279]. Les méthodes de résection pour le traitement de la CIN comprennent :
 1. LEEP/Résection à l'anse de la zone de transformation (LLETZ)
 2. Conisation à froid
 3. Conisation au laser

○ **Résection à l'anse de la zone de transformation :**

La résection à grande anse de la zone de transformation (LLETZ) et la procédure de résection électrochirurgicale à l'anse (LEEP) sont toutes les deux

utilisées pour décrire une résection de la zone de transformation avec électrocautérisation. Les fines anses métalliques qui excisent le tissu et fournissent un échantillon histopathologique sont devenues la thérapie de choix. Elle traite la zone de transformation de la même manière que les techniques destructrices et fournit également un échantillon de tissu pour le diagnostic histopathologique, comme dans la conisation chirurgicale. La LEEP peut être réalisée en ambulatoire (Tableau n°8).

Tableau 8 : Procédure de la résection électrochirurgicale à l'anse

1. La colposcopie est réalisée et la maladie est délimitée. Figure n°27 montre les instruments nécessaires pour effectuer une colposcopie
2. Une anesthésie locale est réalisée
3. La machine à cautériser est allumée avec la section ajustée entre 25 et 50 W. Vous pouvez utiliser différentes tailles d'anse
4. La coagulation est réglée à 60 W lorsque l'électrode à bille est utilisée
5. La résection de la lésion est réalisée selon la procédure LEEP (Figure n°28)
6. La base du cône est coagulée (Figure n°29)
7. La pâte de Monsel est placée sur le bord coupé

L'infiltration locale aux positions 12, 3, 6 et 9 heures du col est réalisée. Alternativement, le bloc paracervical peut commencer. La procédure doit être effectuée sous guidage colposcopique afin de faciliter la visualisation de la zone à enlever. La zone de transformation est excisée à une profondeur de 6 –7 mm et s'étend sur 4 – 5 mm au-delà de la zone atteinte. Un réglage de 60–80 W en mode de coupure sur la machine à électrocoagulation permet une excision douce de la lésion (Figure n°28 et 29).

Si la lésion est grande, les parties antérieure et postérieure de la lésion peuvent être excisées par des passages séparés pour éviter l'utilisation d'anses excessivement grandes. Après le retrait de la pièce, les zones de ressuage peuvent être cautérisées à l'aide de l'électrode à anse ou de la pâte hémostatique.

La solution de Monsel (sous-sulfate ferreux) peut être appliquée sur le col de l'utérus (Figure n°28 et 29).



Figure 29 : Instruments nécessaires pour effectuer une colposcopie.



Figure 30 : Anse de résection.



Figure 31 : Boule de cautère.

○ Indication de la LEEP :

Ces indications comprennent:

- Lorsque la visualisation ou l'accès à l'ensemble de la zone de transformation sont difficiles
- Un col utérin atrophique ou sténosé caché par la paroi vaginale
- Les grandes lésions s'étendant largement sur le col de l'utérus
- Lésions entrant dans le canal endocervical
- Lésions s'étendant sur l'épithélium vaginal

La procédure LEEP est devenue populaire pour le traitement des lésions CIN de haut grade car elle est facilement disponible. L'avantage de la LEEP par rapport aux procédures destructrices est qu'il existe une pièce disponible pour l'histopathologie. L'utilisation des procédures LEEP a posé deux problèmes; premièrement, l'élimination des tissus en excès, et deuxièmement, le danger d'un sur-traitement. Les avantages de la colposcopie et du traitement lors d'une visite évitent la perte au suivi des patientes dans les populations non compliantes et réduisent les coûts liés aux visites répétées. L'incidence des pièces négatives dans les séries voir et traiter varie de 14 à 32,5% [247, 280]. Les pièces négatives étaient liées à des lésions plus petites et à des femmes plus jeunes.

Parmi les facteurs contribuant à un taux plus élevé de pièces négatives dans l'approche «voir et traiter», on peut citer l'utilisation généralisée de la colposcopie pour évaluer les lésions de bas grade sur le frottis. Ceci est pertinent pour les jeunes femmes qui souhaitent préserver leur fertilité. L'approche «voir et traiter» est appropriée pour les patientes non compliantes présentant une lésion de haut grade sur un frottis en phase liquide / frottis qui est sans équivoque sur une colposcopie.

○ **Les avantages de LEEP :**

1. Peut être réalisée en ambulatoire
2. Le tissu est disponible pour l'évaluation histopathologique.
3. L'approche « Voir et traite »r peut-être faite à la même visite.
4. Aucune visite répétée n'est requise.

La biopsie à bistouri froid présente l'avantage d'obtenir un échantillon intact. Ceci est important dans les cas de cancer microinvasif ou de dysplasie glandulaire, car le spécimen obtenu au bistouri froid donne une meilleure idée de la profondeur de l'invasion et du statut de la berge. La difficulté d'utiliser la LEEP pour exciser un cône est que, parfois, des échantillons endommagés sont obtenus, ce qui est difficile l'évaluation histologique.

○ **La conisation:**

La conisation du col utérin joue un rôle de premier plan dans le traitement de la CIN. Avant l'avènement de la colposcopie, la conisation était la seule méthode d'évaluation d'un frottis anormal. La conisation, étant à la fois une méthode diagnostique et thérapeutique, présente de net avantage par rapport aux procédures destructrices dans l'approvisionnement en pièce opératoire pour éliminer un cancer invasif [281-284].

La conisation est indiquée pour l'évaluation de femmes atteintes de LIEHG ou d'AGC-adénocarcinome in situ et peut être envisagée dans les cas suivants: [285]

1. Les berges de la lésion ne sont pas visibles avec la colposcopie.
2. La jonction squamo-cylindrique (JSC) n'est pas entièrement visible à la colposcopie.
3. Le curetage endocervical est positif pour CIN 2 ou CIN 3 histologiquement.
4. Il n'y a pas de corrélation entre les résultats de la cytologie, de la biopsie et de la colposcopie.
5. La micro-invasion est suspectée selon les résultats de la biopsie, de la colposcopie ou de la cytologie.
6. La colposcopie ne peut exclure le cancer invasif.

Les lésions présentant des berges positives sont susceptibles de récidiver après la conisation [281-283]. Environ, 23,6% des patientes présentant une atteinte des glandes endocervicales ont récidivé, contre 11,3% sans atteinte des glandes [286]. En comparaison avec la conisation, la technique LEEP est la technique la plus simple et les résultats à court terme sont similaires à ceux obtenus avec la conisation ou la résection au laser [248, 287]. Dans une étude prospective examinant les effets à long terme de la LEEP, de la conisation et de résection au laser, aucune différence n'a été observée dans la récurrence de la dysplasie ni dans l'issue de la grossesse [288].

○ **Procédure de la conisation:**

La conisation signifie l'élimination des lésions exocervicales et d'une partie de l'endocol en forme de cône (Figure n°30).

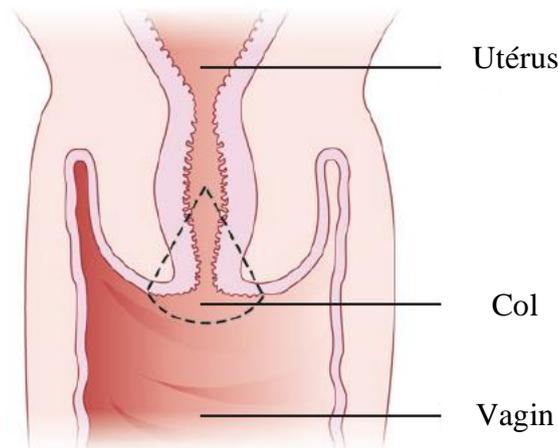
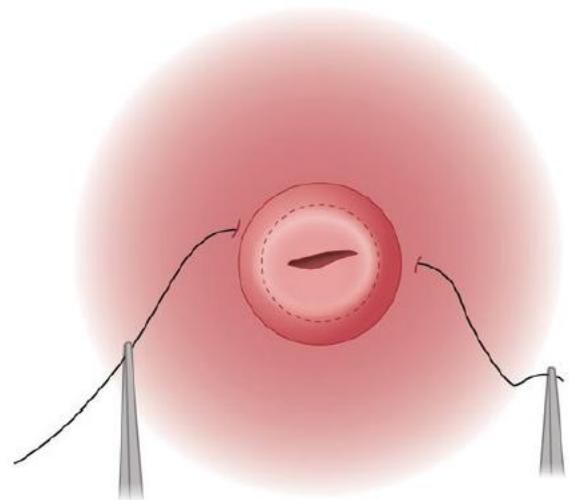


Figure 32 : Cône de biopsie.

Elle est réalisée sous anesthésie générale dans une position de lithotomie après le vidange de la vessie. Le col de l'utérus est exposé et les parois latérales du vagin sont réfoulées avec un spéculum de Cusco de préférence isolé avec un extracteur de fumée. Après avoir défini les limites de la lésion sur l'exocol par colposcopie, les limites de la base du cône sur le col de l'utérus peuvent être déterminées. Les branches cervicales descendantes de l'utérus sont ligaturées avec une suture en huit aux positions 3 et 9 heures (Figure

n°31). Une bougie utérine ou un cathéter est placé dans le canal endocervical pour orienter le chirurgien afin d'évaluer la profondeur et la direction du canal.



Une incision est pratiquée sur la lèvre inférieure ou postérieure du col. Une incision circonscrite est faite à 2–3 mm autour du col utérin. La lame est

dirigée en direction céphalique à un angle de 45 ° (Figure n°32). Après le retrait du cône, une suture d'orientation est mise en place à 12 heures sur la pièce opératoire. L'hémostase est obtenue par la suture du vaisseau isolé ou la coagulation (Figure n°33).

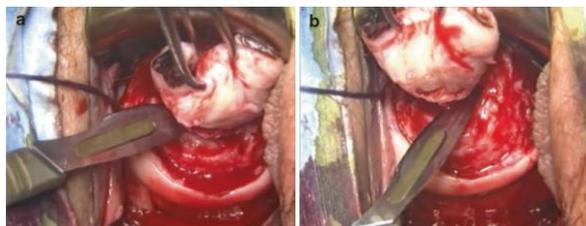


Figure 34 : Technique de la biopsie conique (a,b).



Figure 35 : Cratère après biopsie conique.

○ **Inconvénient de la conisation :**

1. Dysménorrhée.
2. Surveillance postopératoire inadéquate, par exemple Frottis vaginal.
3. Le lambeau pourrait dissimuler une maladie résiduelle.

De nombreux chirurgiens utilisent le laser comme instrument au lieu du bistouri pour effectuer une biopsie conique du col de l'utérus. Dans certains centres, la conisation du col utérin est utilisée à la fois comme procédure diagnostique et thérapeutique pour les jeunes patientes qui désirent conserver leur fertilité [272].

○ **Procédure de la conisation à froid (Tableau n°9):**

Si les berges après conisation excluent le cancer invasif, alors ces patientes bénéficient d'un suivi pratiquement sans maladie. La conisation au laser nécessite une anesthésie locale ou générale et peut être réalisée en ambulatoire. De plus, les échantillons de cône laser contiennent un artefact cautère qui peut rendre difficile le diagnostic histopathologique. Puisque la LEEP est plus efficace, a une disponibilité étendue et est plus facile à exécuter, elle a remplacé la conisation au laser dans tous les centres. Si les réglages de

puissance appropriés sont utilisés, l'excision LEEP produit un artéfact de cautérisation minimal [289].

Tableau 9 : Conisation au laser

Instruments	CO₂, Laser, Colposcope
Puissance de sortie	25–30 W
Densité de puissance	1400 W / cm ²
Taille du spot	0,5 mm
Mode de fonctionnement	Continu
Berges latérales	5 mm autour de la lésion
Bord endocervical	excisé chirurgicalement
Hémostase	par sutures
Anesthésie	Générale ou locale

Complications du traitement :

Le laser et le LEEP sont associés à des saignements, mais le taux de complications est faible. Des saignements cervicaux / vaginaux post-traitement surviennent dans 2 à 7% des cas de LEEP [280, 289-291] et ne nécessitent une hospitalisation que dans 1 à 2% des cas. Les effets secondaires à long terme de ces procédures sont minimes. La colposcopie n'est pas satisfaisante chez seulement 1,3 à 9% des patientes ayant eu une LEEP, et entre 1,3 et 3,8% ont une sténose cervicale après la LEEP [290]. Le risque de sténose cervicale et d'hydro-hématométrie est plus élevé chez les femmes ayant une LEEP s'étendant sur 1,5 cm ou plus dans le canal endocervical et chez les femmes ayant des antécédents de traitement destructeur. Deux études cas-témoins ont rapporté qu'après comparaison avec les témoins, les patientes ayant des antécédents de LEEP ne présentaient pas de taux plus élevé de prématurité ou d'accouchement par césarienne [292, 293]. L'effet sur la fécondité est difficile à obtenir, mais il n'y a pas de lien clair entre la baisse de la fécondité et la LEEP (Tableaux n°10 et 11).

Tableau 10 : Complications majeures de la conisation

Immédiate	Rétardé
Hémorragie	Saignements (10 – 14 jours après l'opération)
Perforation utérine	Sténose cervicale
Risque d'anesthésie	Infertilité
	Incompétence cervicale
	Augmentation de risque d'accouchement prématuré
	Rupture prématurée de la membrane

Tableau 11 : Comparaison des hémorragies entre conisation laser et conisation au bistouri froid.

Auteur	Laser (%)	Auteur	Bistouri
Wright et al. [294]	12,2	Larsson et al.	14,8
Baggish et al.	2,5	Bostofte et al.	17,0
Larsson et al.	2,3	Jones et al. [295]	10,0
Bostofte et al. [296]	5,0	Luesley et al.	13,0

❖ **Ligne directrice de l'OMS pour le traitement de la CIN 2/3 et de l'adénocarcinome in situ (2014) :**

 **Recommandation forte :**

Utilisation la LEEP versus aucun traitement.

Utilisation la cryothérapie versus aucun traitement.

Utilisation une conisation à bistouri froid versus aucun traitement.

Utilisation la cryothérapie versus la conisation à bistouri froid chez les patientes pour qui la cryothérapie ou une conisation à bistouri froid peut être utilisée.

Utilisation la LEEP versus une conisation à bistouri froid chez les patientes pour lesquelles l'utilisation de la LEEP ou de conisation à bistouri froid est appropriée.

Recommandation conditionnelle:

Pour les femmes avec un diagnostic histologique prouvé d'adénocarcinome in situ, quel que soit leur statut VIH, utiliser la conisation au bistouri froid versus la LEEP.

CIN durant la grossesse :

La même procédure de dépistage et de diagnostic, par exemple le test de Papanicolaou / cytologie en phase liquide, le test HPV et la colposcopie peuvent être utilisés pour évaluer les patientes pendant la grossesse. La conisation au bistouri froid ne doit être pratiquée pendant la grossesse que si un cancer invasif est suspecté et ne peut être exclue par biopsie dirigée par colposcopie. Le suivi de la lésion précancéreuses de la patiente pendant la grossesse doit être réévalué par colposcopie 6 à 8 semaines après l'accouchement en cas d'involution de l'utérus et du col de l'utérus [297].

Traitement de dysplasie récurrente:

Un suivi des femmes traitées pour une CIN est obligatoire pour identifier les échecs de traitement ou les patientes présentant une CIN récurrente. Les prédicteurs de CIN récurrents incluent:

- Les femmes qui ont plus de 40 ans
- Berges positives du spécimen
- Lésions glandulaires du col utérin
- Grandes lésions

Les lignes directrices de l'ASCCP de 2012 recommandent le co-test à 12 et 24 mois pour les femmes traitées pour des lésions de haut grade (CIN 2/3). Si les deux tests sont négatifs, une nouvelle analyse est recommandée après trois ans. Si le test est négatif, elle retourne au dépistage de routine. Si l'un des tests est anormal, une colposcopie avec prélèvement endocervical doit être effectuée.

Une procédure de résection diagnostique répétée peut être pratiquée chez les femmes présentant une CIN 2/3 récurrente ou persistante. L'hystérectomie est acceptable chez les femmes pour lesquelles une telle procédure n'est pas réalisable et pour lesquelles la fertilité n'est pas souhaitée. Les données ont montré une prévalence accrue de CIN chez les femmes présentant une diminution des niveaux de micronutriments tels que la vitamine C, l'acide folique, la vitamine B6 / 12 et le lycopène. Selon les preuves disponibles, un régime alimentaire riche en ces micronutriments pourrait empêcher le développement de la CIN bien que leurs rôles dans le traitement de la CIN soient controversés [298].

Hystérectomie:

L'hystérectomie est considérée comme un traitement de dernier recours en cas d'une CIN de haut grade récurrente. Dans une étude sur 38 cas de cancer invasif du col utérin survenant après une hystérectomie chez 8 998 femmes, il y a eu des cas de saignements, d'infection et d'autres complications, ce qui est plus élevé avec l'hystérectomie par rapport à d'autres moyens de traitement de la CIN [299]. L'hystérectomie est une méthode appropriée de traitement de la CIN dans diverses situations:

1. Microinvasion
2. CIN 3 aux berges endocervicales du spécimen de conisation chez des patientes sélectionnées
3. Patientes avec une faible observance pour le suivi
4. Certaines autres maladies gynécologiques nécessitant une hystérectomie, par ex. fibromes, prolapsus de l'utérus et endométriose
5. CIN récurrente de haut grade confirmée histologiquement.

En résumé, le but ultime de la prise en charge est d'éliminer tous les cas de cancer du col de l'utérus qui ne peuvent pas être réalisés complètement. Cependant, le diagnostic et la prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin ont considérablement progressé. En choisissant avec soin les procédures de traitement pour toutes les patientes, les gynécologues peuvent éviter tout inconfort et tout coût non nécessaires du sur-traitement, du sous- traitement ou du diagnostic erroné d'une affection maligne.

4. MÉTHODOLOGIE

4.1. Cadre d'étude :

Notre travail s'est déroulé dans la commune VI du District de Bamako. Cette commune a une superficie de 8882 hectares et représente la plus vaste commune du District de Bamako. Sa population est de 600.000 habitants. Elle est subdivisée en dix (10) quartiers qui sont :

- Sogoninko, Magnambougou, Sokorodji, Missabougou, Sénou, Yirimadio, Niamakoro, Faladié, Djandjiguila et Banakabougou.

Les structures sanitaires de la commune VI :

Au sein de la commune VI, il y a un centre de santé de référence (CSRéf) qui porte le même nom et onze (11) centres de santé communautaires (CSCoM) qui sont : ASACOSO, ASACOMA, ASACOSODIA, ASACOFA, ASACOBABA, ASACONIA, ANIASCO, ASACOSE, ASACOCY, ASACOYIR ASACOMISS. La Figure n°36 représente la carte sanitaire de la commune VI du District de Bamako.

Organisation des structures sanitaire de la commune VI :

❖ Centres de santé communautaire :

Ce sont des centres de proximité qui couvrent des aires sanitaires des différents quartiers de la commune VI. Ces centres sont au premier niveau de la pyramide sanitaire au Mali. Ils couvrent en dépistage du cancer du col utérin leurs aires sanitaires. Le personnel en charge du dépistage dans lesdits centres sont :

- Un médecin (DTC) ;
- Une (1) sage-femme formée à la technique de dépistage ;
- Une (1) aide-soignante pour l'entretien de des matériels.

❖ Centre de santé de référence commune VI:

C'est un centre de deuxième niveau de la pyramide sanitaire au Mali, avec une organisation et un plateau technique suffisant pour répondre aux besoins sanitaires de la population de la commune VI. Il a été créé en 1981 comme maternité puis érigé en CSRéf en 1999. Il comporte plusieurs services dont le service de gynécologie - Obstétrique qui est en charge de l'organisation et de la réalisation du dépistage du cancer du col utérin, mais aussi de la prise en charge des lésions de bas grade confirmées histologiquement ou par l'approche « dépister-traiter » (anomalies cervicales détectées par IVA). Les personnels sanitaires en charge du dépistage du cancer du col utérin au CSRéf de la commune VI sont :

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

4.2. Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude descriptive, transversale et analytique qui s'est déroulée sur une période de huit (08) ans, allant du 01 janvier 2010 au 31 décembre 2017. L'étude est divisée en deux phases où la première phase couvre la période du 01 janvier 2010 au 30 juin 2016. Au cours de cette période le dépistage du cancer du col de l'utérus était effectué dans tous les centres sanitaires de la commune VI du lundi au vendredi. La deuxième phase de l'étude couvre la période de juillet 2016 au 31 décembre 2017. Au cours de cette période une campagne de dépistage gratuit du cancer du col de l'utérus « weekend70 » a été organisée en partenariat avec les femmes d'Orange Mali. Ces activités étaient réalisées tous les vendredis et samedis.

4.3. Population d'étude :

Elle inclut toutes les femmes de 20 ans et plus ayant eu au moins un rapport sexuel quel que soit la provenance et acceptant de réaliser les tests de dépistage dans les différents centres de santé de Bamako.

4.3.1. Critères d'inclusion :

Toutes les femmes en activité sexuelle ou en ménopausess venues d'elles même ou orientées pour le dépistage, qui ont accepté le processus de dépistage après consentement éclairé.

4.3.2. Critères de non inclusion :

Elles n'ont pas été incluses dans notre étude :

- Les femmes vierges ;
- Les femmes déjà suivies pour cancer du col de l'utérus ;
- Les femmes enceintes ;
- Les femmes ayant bénéficié d'une hystérectomie totale ;
- Les femmes en période de menstrues ;

- Les femmes en postpartum ;
- Toutes femmes refusant le processus de dépistage.

4.4. Organisation des activités de dépistage du cancer du col utérin :

4.4.1. Déroulement du dépistage dans les centres de santé de la commune VI:

Dans tous les centres de santé de la commune VI, le dépistage du cancer du col de l'utérus a lieu tous les jours du lundi au jeudi de 8 heures du matin à 16 heures. Par ailleurs, dans le but d'augmenter la couverture en dépistage et participer au renforcement des capacités des différentes structures, une campagne de dépistage gratuit « weekend70 » du cancer du col utérin a été organisée en partenariat avec les femmes d'Orange Mali dans tous les CSRéf, les trois hôpitaux et trois CSCom par commune du District de Bamako. Dans le cadre de campagne, le dépistage gratuit du cancer du col utérin était offert tous les vendredis et les samedis. Ainsi, dans le but de dépister le plus de femmes possibles et d'augmenter la couverture en dépistage jusqu'à 70%, plus séances de sensibilisation étaient réalisées. De fait, les avantages du dépistage étaient expliqués à la population par des agents de santé, la société civile, les leaders religieux et les médias de large portée (radios, télévisions) à travers des banderoles, des spots publicitaires et émissions (samedi loisir, aw ni sogoma et Top étoiles), des affiches où on pouvait voir le slogan « *je veux éviter le cancer du col, j'adhère au dépistage* ».

Les femmes venues d'elles-mêmes celles mobilisées sur le terrain dans le cadre de la campagne étaient soumises aux tests de dépistage IVA/IVL. Les matériels requis pour ces tests sont présentés ci-dessous :

✚ Matériels de travail:

- une table d'examen avec support pour les jambes ;
- une source lumineuse de bonne qualité pouvant aisément être dirigé vers le col ;
- un spéculum stérile: spéculum de colin ;
- une paire de gants ;
- des écouvillons de coton ;
- une pince pour prendre le coton ;
- une pince à biopsie du col ;
- une pince à cœur (polype) ;
- un haricot ;
- des cupules ;
- une solution d'acide acétique fraîchement préparée à 5% obtenue en ajoutant 5 ml d'acide acétique glacial dans 95 ml d'eau distillée ;
- une solution de Lugol préparée en dissolvant 10 g d'iodure de potassium et 5 g d'iode le tout dans 100 ml d'eau distillée ;
- des flacons pour les biopsies du col ;
- du formol à 10% ;
- des poubelles pour y jeter les écouvillons utilisés ;
- une solution de décontamination pour mettre les matériels souillés ;
- un appareil de cryothérapie ;
- -Cryodes,
- Gaz du dioxyde d'azote.

Les cas d'anomalies du col suspecter dans les CSCOM étaient référés au CSRéf pour un deuxième test de confirmation ou une éventuelle biopsie. Les cols significativement positifs aux deux tests d'inspection visuelles ont été biopsiés puis les pièces étaient fixées et envoyées pour histologie enfin de

déterminer la lésion. Un étudiant en année de thèse était chargé de suivre des anomalies cervicales observées aux tests dans les CSCOM au CS réf.

4.4.1.1. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus :

Le traitement des lésions de bas grade confirmées par histologie (infection à HPV, condylome plan, CIN1) ont été traitées soit par cryothérapie, ou soit par antibiothérapie combinées à des antiseptiques ovules au niveau du CSRéf de la commune VI. Quelques fois, l'approche « dépister-traiter » était mise en application, c'est-à-dire les femmes étaient directement traitées pour les anomalies cervicales détectées aux différents tests visuels, et ce, sans confirmation histologique. Les cas lésions de haut grade (CIN2, CIN3) et les cancers invasifs (carcinome épidermoïde, adénocarcinome du col) étaient référés au CHU- Gabriel Touré pour la confirmation coloscopique et une stadification pour les cancers invasifs.

4.4.1.2. Suivi des patientes :

Les femmes traitées pour des lésions de bas grade ou d'autres anomalies du col observées au CSRéf étaient suivies d'une année soit à 1 mois, à 3 mois, à 6 mois et à 12 mois avant d'intégrer au programme normal de dépistage. Les lésions qui persistaient pendant 6 mois étaient référées au CHU Gabriel Touré pour colposcopie.

4.5. Collecte des données :

La collecte des données a été réalisée avec une fiche d'enquête (F2) pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin et une fiche (F4) pour les examens anatomo-pathologiques dont comporte

certaines facteurs sociodémographiques (quartier, commune, âge, polygamie et statut matrimonial), gynécologiques (date des dernières règles) et obstétricaux (gestité).

La saisie des données a été faite avec les logiciels Access 2010, SPSS (12.0 ;16.0 ;20.0) par des étudiants thésards en médecine. Les variables mesurées sont présentées dans le Tableau n°12.

Tableau 12 :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=ooui 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
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

Variable	Type	Échelle de mesure	Technique de collecte
Action effectuée	Qualitative nominative	1= rassuré/conseil cryothérapie 3= RAD 4= électro cautérisation 5= orienter vers hôpital ;6= hystérectomie ; 7= Wertheim ; 8= Radio-chimiothérapie ; 9= soins médicaux simples	Examen
Suivi	Qualitative nominative	1=Guérison, 2 =persistance	Examen

4.5.1. Contrôle de qualité :

Une équipe de supervision dirigée par le chef de service de gynécologie et la sage-femme chargée de l'unité de dépistage faisait une sortie inopinée dans les CSCom tous les 3 mois pour constater, évaluer les imperfections dans le cadre de la réalisation des activités du dépistage du col utérin. En cas des imperfections constatées par l'équipe de supervision dans un centre, la sage-femme de ce centre était envoyée au CSRéf pour des stages de perfectionnement aux techniques de tests IVA/IVL. C'est dans le même cadre de renforcement et d'assurance qualité qu'une autre équipe similaire de supervision hebdomadaire ait été mise en place lors de la campagne de dépistage « week-end 70 » dirigée par le coordinateur de la campagne, un professeur agrégé en gynécologie, secondé par un professeur agrégé en anatomo-pathologie et cytologie, un maître-assistant en gynécologie-obstétrique et la représentante de la fondation des femmes d'Orange-Mali. Cette équipe avait pour mission de s'assurer du bon fonctionnement de la campagne en termes de mobilisation, effectivité du dépistage dans tous les centres concernés. Une réunion mensuelle était organisée tous les derniers jeudis du mois pour faire les comptes rendus des activités du mois et les centres étaient notés selon leurs performances en nombre de femmes dépistées et la qualité des tests effectués par des agents.

4.6. Aspects éthiques :

Au cours de cette étude les secrets médicaux et la pudeur des femmes ont été bien respectés et l'identité des femmes sont restés dans l'anonymat pour ne pas être identifiées.

Définition opératoire :

La définition de certains concepts est utile pour cette étude.

- ❖ **Lésions précancéreuses du col : ou néoplasie intra épithéliale 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.
 - **Nulligestes** : les femmes qui n'ont jamais eu d'enfant
 - **Primigestes** : les femmes qui sont à leur première grossesse.
 - **Paucigestes** : les femmes qui ont fait deux ou trois grossesses
 - **Multigestes** : les femmes qui ont fait entre deux et six grossesses.
 - **Grandes multigestes** : les femmes qui ont fait plus de six grossesses

- ❖ **Suivi** : ensemble d'opérations consistant à suivre et à contrôler un processus pour parvenir dans les meilleures conditions au résultat recherché.
- ❖ **Contraception** : c'est l'ensemble des méthodes adoptées permettant un espacement des naissances.
- ❖ **Polygamie** : c'est le fait qu'un Homme possède deux ou plusieurs conjointes légitimes.

4.7. Analyses statistiques :

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4. Des statistiques descriptives ont été calculées et présentées sous forme de moyenne, médiane et pourcentage selon le type de variable. La prévalence des anomalies cellulaires détectées par d'IVA/IVL a été calculée en divisant le nombre de tests positifs à IVA/IVL sur le nombre total des tests négatifs plus le nombre de tests positifs. Ce calcul de prévalence n'incluait pas les cas de suspicion de cancer, car ces derniers sont des diagnostics et non du dépistage. Le test Khi-Carré de Pearson a été utilisé pour comparer les fréquences ou prévalences. Le test de Cochran-Armitage a été utilisé pour calculer la valeur p de tendance. La régression logistique a été utilisée pour identifier les facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Pour le calcul de la couverture en dépistage, le nombre de femmes réellement dépistées a été corrigé à l'aide des données groupées de la base de données préparées lors de la supervision des activités par le coordonnateur du projet « week-end 70 ». La couverture a été calculée en divisant le nombre de femmes dépistées sur le nombre total de femmes âgées de 15 ans et plus de la commune VI. Le même exercice a été réalisé pour calculer la couverture en dépistage par aire de santé sanitaire de la commune VI.

5. RÉSULTATS

5.1. Description générale :

Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017, 29721 femmes résident dans la commune VI ont été dépistées pour le cancer du col de l'utérus. Parmi ces femmes, 19827 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.

5.2. Profil des femmes :

L'âge moyen de ces femmes était de 35 ans. La Figure n°37, montre la proportion de femmes dépistées par tranche d'âge. Les tranches d'âge de 20 – 24 ans, 25 – 29 ans et 30 – 34 ans étaient celles qui adhéraient plus au dépistage avec une proportion 15% ou plus. Les tranches les moins représentées étaient les femmes âgées de 55 ans et plus avec une proportion inférieure à 5%.

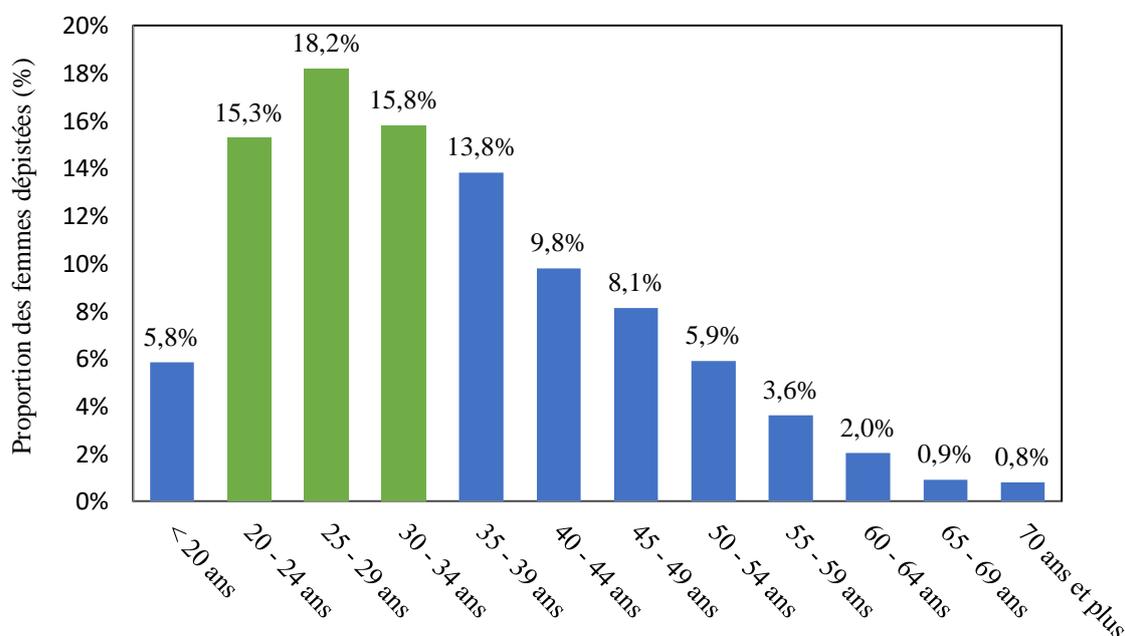


Figure 37 : Proportion des femmes dépistées pour le cancer du col utérin selon les tranches d'âge.

❖ **Année de naissance :**

Les femmes nées entre 1985 – 1994 et celles nées entre 1975 – 1984 étaient les plus représentées dans cette étude avec respectivement une proportion de 33,3% et 25,6% (Figure n°38).

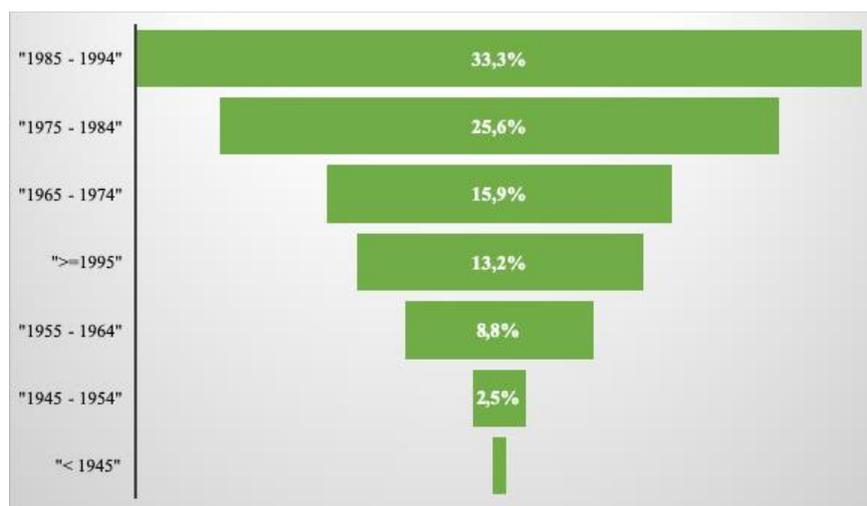


Figure 38 : Répartition des femmes selon les années de naissance.

❖ **Répartition des femmes selon l'âge et l'année de dépistage :**

Nous observons sur la Figure no39 que les tranches d'âge de 20 – 44 ans adhèrent plus au dépistage du cancer du col utérin. De plus, c'est en 2016 – 2017 que plus de femmes de ce groupe d'âge ont été dépistées pour le cancer du col utérin.

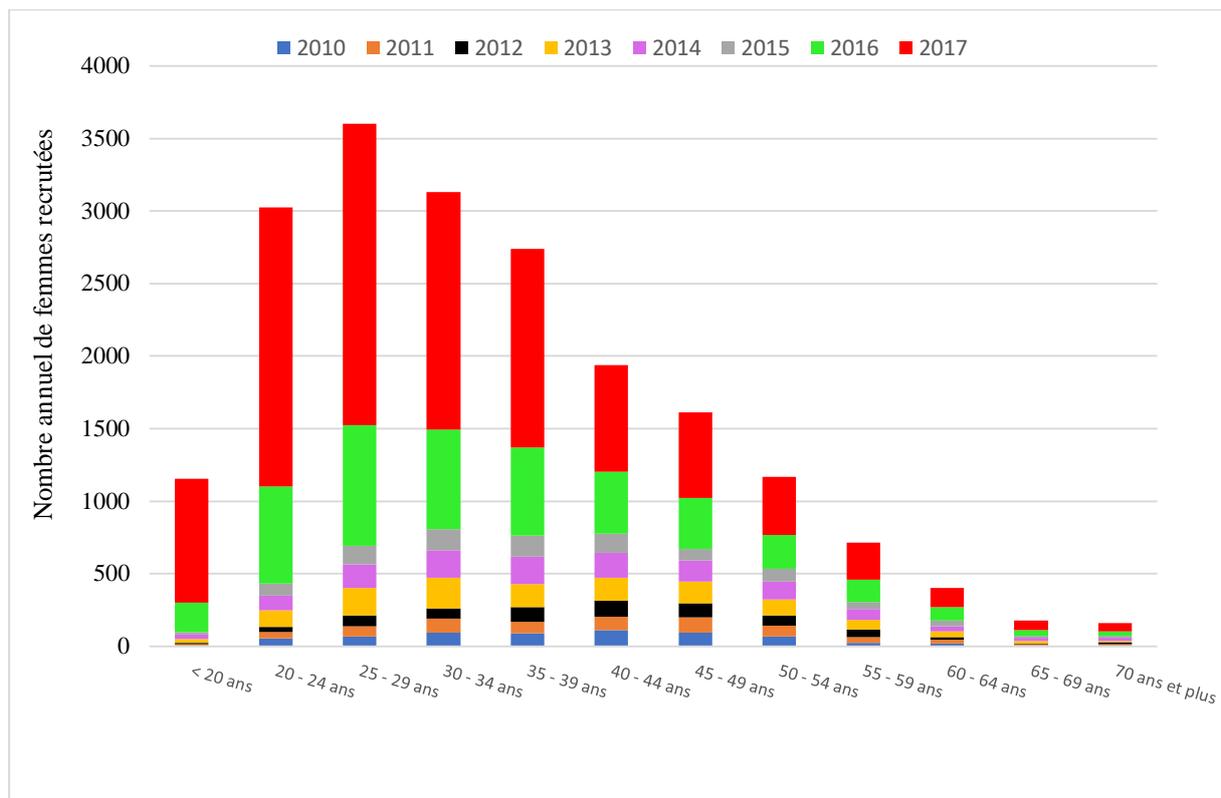


Figure 39 : Répartition des femmes en fonction de l'âge et l'année du dépistage.

5.2.1. Régime matrimonial :

Parmi les femmes dépistées provenant de la commune VI, 45% étaient dans un mariage polygamique et 15% vivaient seules (Figure n°40). Nous observons sur la Figure n°41 une diminution de la pratique de la polygamie selon les années de naissance. Une augmentation de la monogamie est-elle observée selon le temps. Ces différences étaient statistiquement significatives selon le test Khi-Carré de Pearson ($P < 0,0001$).

Épidémiologie des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dans la commune VI du District de Bamako

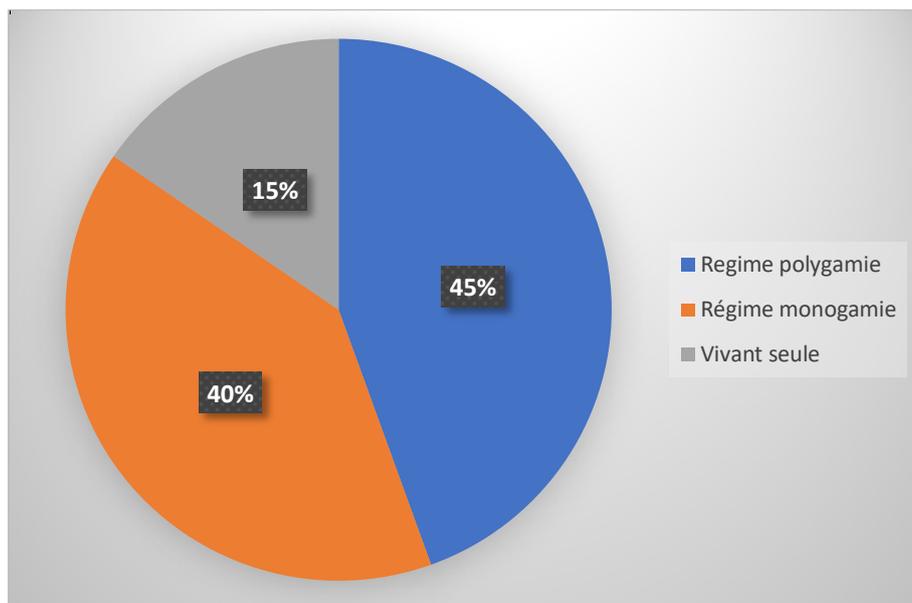


Figure 40 : Régime matrimonial des femmes dépistées provenant de la commune VI.

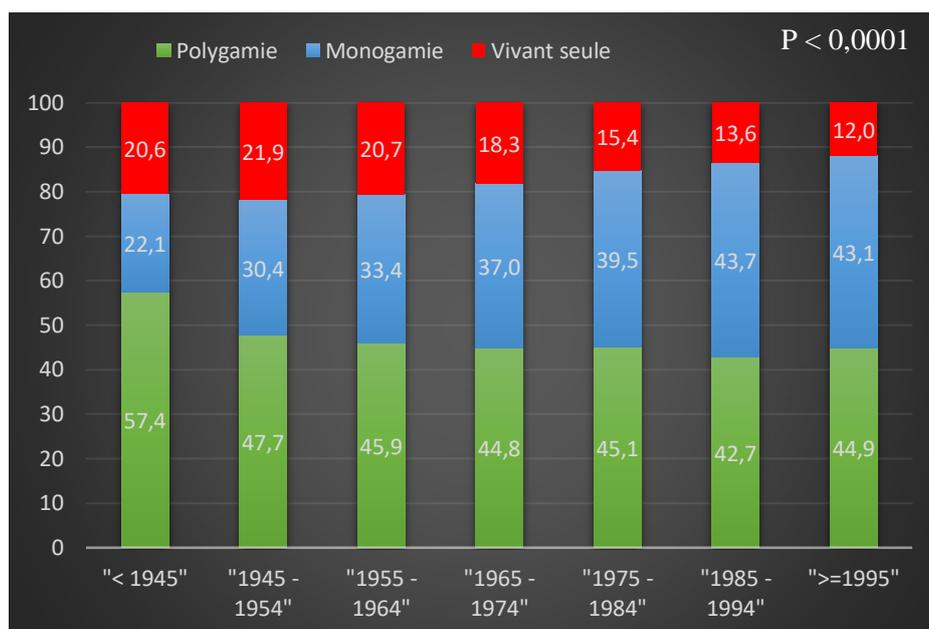


Figure 41 : Évolution temporelle de la pratique de la polygamie.

5.2.2. Méthodes contraceptives :

L'utilisation de méthodes contraceptives était fréquente chez les femmes dépistées provenant de la commune VI. En effet, plus de moitié ont déclaré avoir utilisé une méthode contraceptive (59%), Figure n°42.

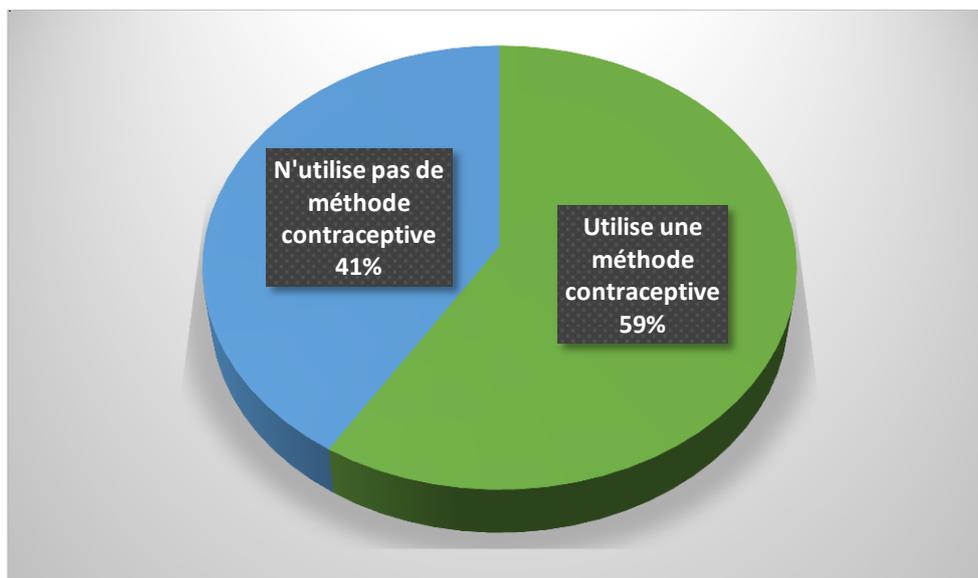


Figure 42 : Utilisation de méthode contraceptive.

5.2.3. La gestité :

Le tiers des femmes dépistées provenant de la commune VI était des paucigestes (30,3%). La proportion des nulligestes était de 8,0%, tandis que celle des grandes multigestes était de 17,0% (Figure n°43).

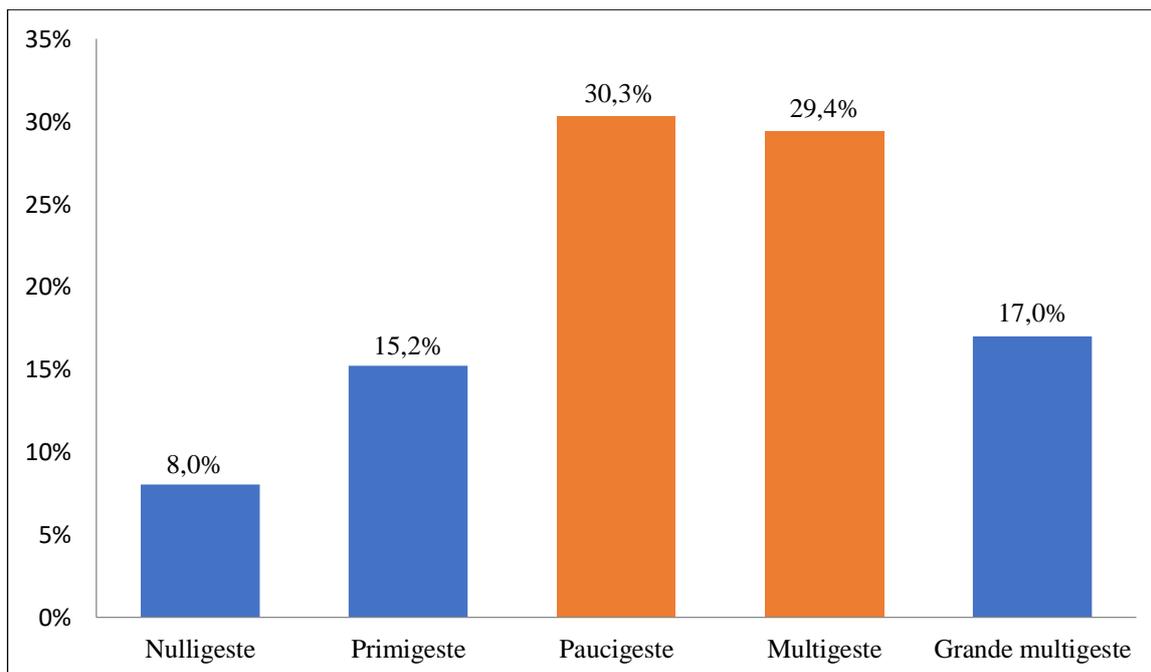


Figure 43 : Répartition des femmes dépistées selon la gestité.

Note : 673 valeurs manquantes.

Notre analyse temporelle montre une association entre l'âge et la gestité. Nous observons sur la Figure n°44 que plus de 65% des femmes nées vers 1945 étaient des grandes multigestes. Aussi, la grande multigestité diminue-t-elle dans le temps. Cette différence était statistiquement significative selon le test de Khi-carrée de Pearson ($p < 0,0001$).

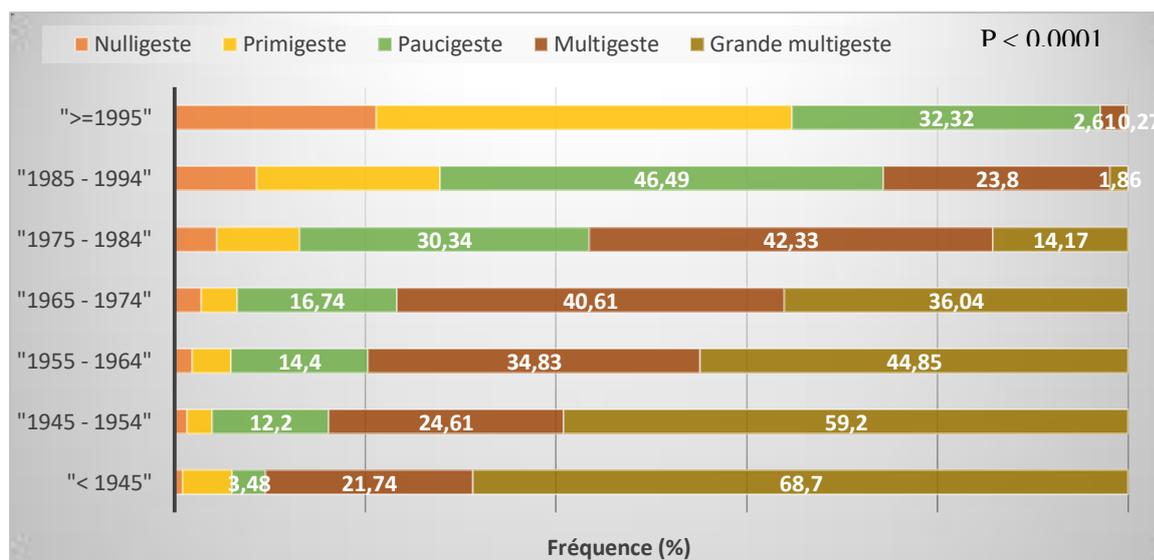


Figure 44 : Répartition des femmes selon les années de naissance et la gestité.

5.2.4. Mode d'admission :

Seulement 2,4% des femmes dépistées ont été référées à partir des CSCom de la commune VI (Figure n°45).

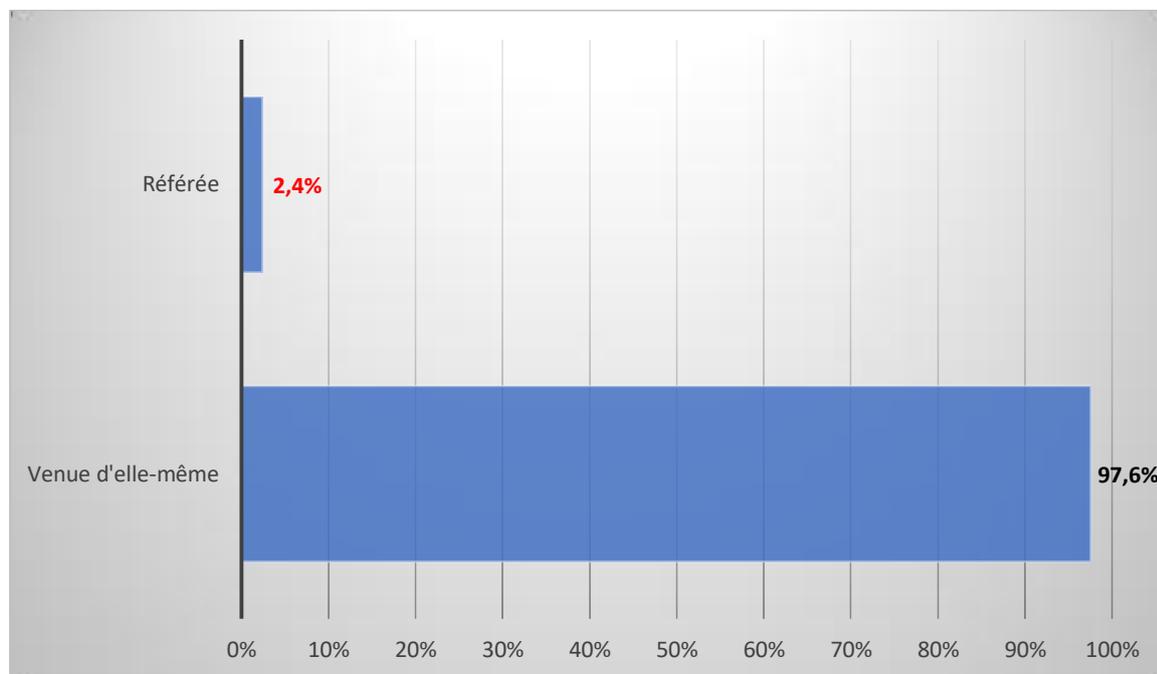


Figure 45 : Répartition des femmes selon le mode d'admission.

5.3. Dépistage du cancer du col utérin :

5.3.1. Répartition des femmes selon l'année de dépistage :

C'est en 2017 que plus de femmes (10109) ont été dépistées pour le cancer du col utérin (Figure n°46). Cette période correspond à la période de campagne de dépistage gratuit « week-end 70 ». Aussi, observe – t – ont également plus de femmes dépistées en 2016 (4322). Pour les autres années, sauf 2013 et 2014, le nombre annuel de femmes dépistées était en bas de 1000 femmes.

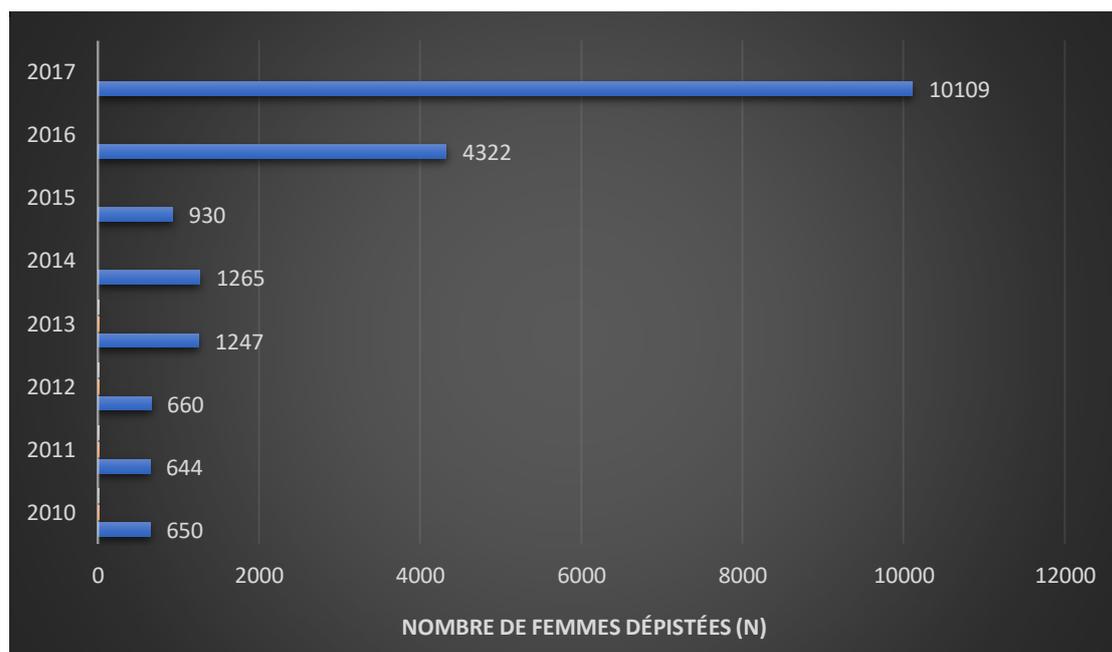


Figure 46 : Répartition des femmes selon les années.

5.3.2. Dépistage par IVA/IVL :

La prévalence des anomalies cellulaires du col de l'utérus détectées à l'IVA était de 5,6% (1091/19537), Tableau n°13. Celles détectées à l'IVL était de 6,5% (1278/19471), Tableau n°14. Il est important de noter que ce dénominateur n'inclut pas les cas de suspicion de cancer, car c'est plutôt un diagnostic et non un dépistage.

Tableau 13 : Résultats du test IVA.

	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Négatif	18446	93,5
Positif	1091	5,5
Suspicion du cancer	191	0,9
Total	19728	100

* 99 valeurs manquantes.

Tableau 14 : Résultats du test IVL.

	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Négatif	18197	92,5
Positif	1278	6,5
Suspicion du cancer	190	0,9
Total	19665	100

* 162 valeurs manquantes.

5.3.3. Histologie :

Toutes les femmes ayant un test IVA/IVL positif ou suspicion de cancer ont bénéficié d'un prélèvement biopsique pour une confirmation histologique (Tableau n°15). La prévalence des lésions précancéreuses était de 3,2% et celle des lésions cancéreuses était de 1,2%.

Tableau 15 : Résultats de l'histologie.

Diagnostic histologique	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Normal	18775	95,6
Atypique/CIN1/Infection à HPV	420	2,1
CIN2	162	0,8
CIN3	54	0,3
Carcinome épidermoïde	213	1,1
Adénocarcinome	19	0,1
Total	19643	100

* 184 valeurs manquantes.

5.3.4. Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon le type de visite :

Nous observons sur la Figure n°47 que plus de la moitié des femmes référées avait une CIN1 (59,6%) comparée à 47,8% chez les femmes venues d'elles-mêmes. Plus de cas de carcinome épidermoïde a été détecté chez les femmes venues d'elles-mêmes (25,1%) comparé à 12,8% chez les femmes référées. Ces différences étaient statistiquement significatives selon le test exact de Fisher ($P = 0,0002$).

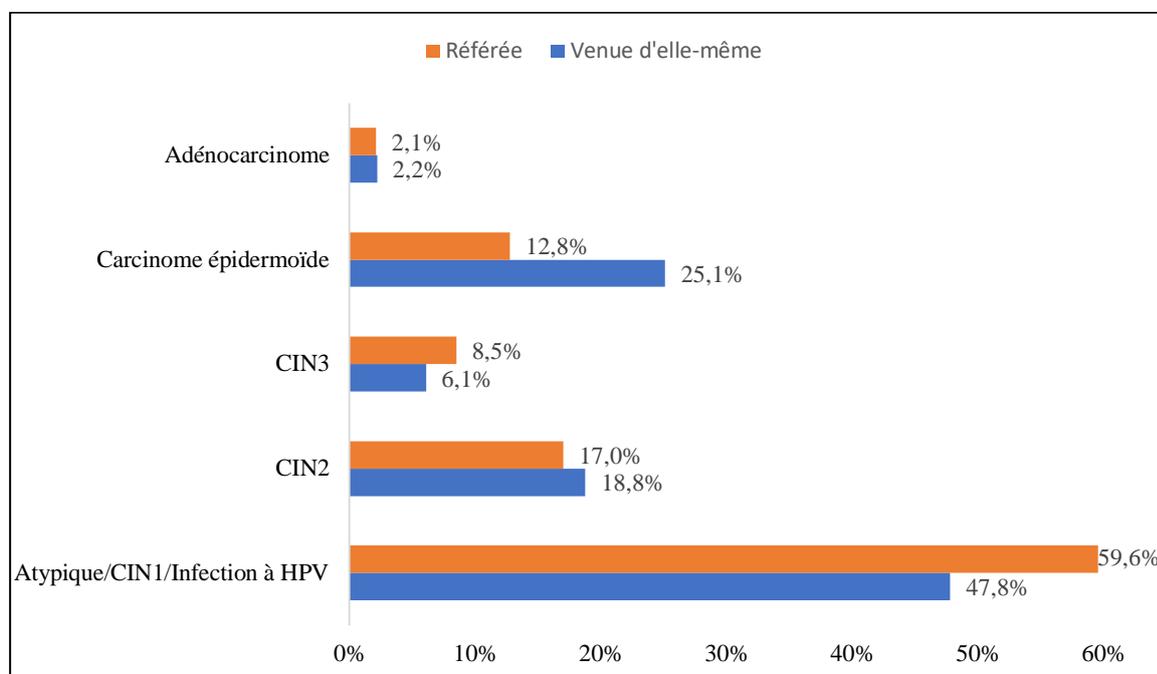


Figure 47 : Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon le mode d'admission.

5.3.5. L'âge moyen des femmes selon le type de lésion :

L'âge moyen des femmes ayant une lésion CIN1 était de 39,8 ans, tandis que celles ayant une lésion CIN2 avaient un âge moyen de 36,7 ans. Les femmes plus âgées avaient plus tendance à avoir des lésions cancéreuses (Figure n°48). Il y a environ 11 ans entre la survenue de la CIN1 et la survenue du cancer invasif.

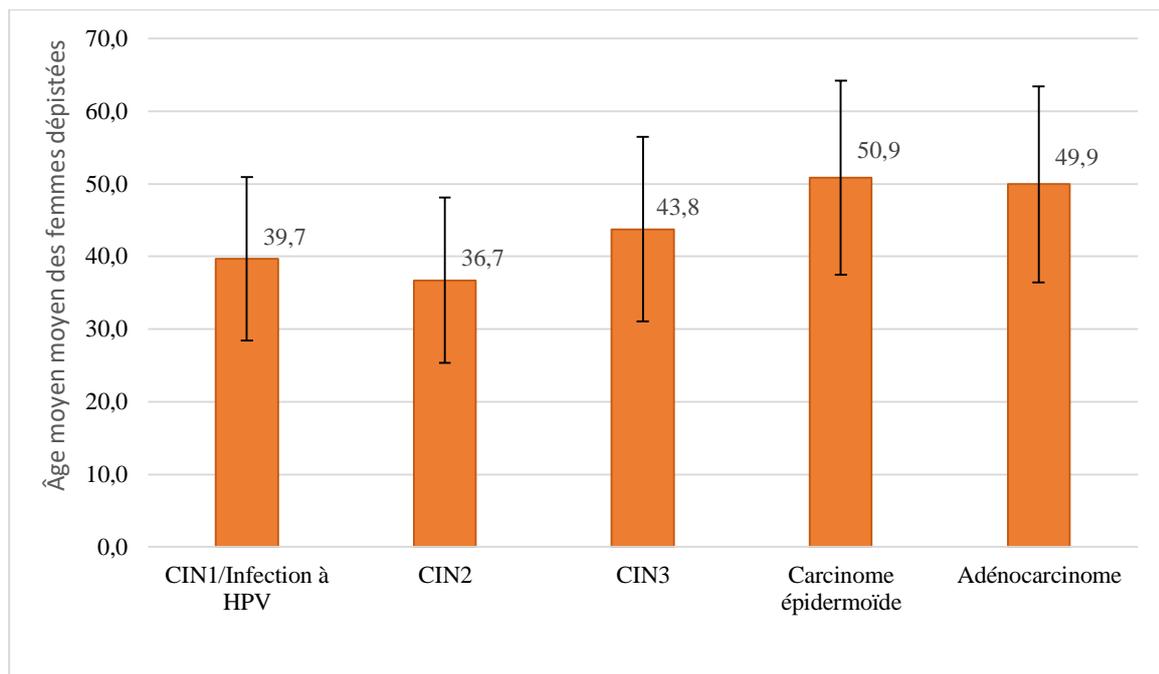


Figure 48 : Âge moyen des femmes selon le type de lésion.

❖ Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge :

Nos analyses de tendance montrent que la fréquence des lésions cancéreuses augmente avec l'âge ; tandis que celle des lésions précancéreuses diminue Figure n°49. Cette tendance était statistiquement significative selon le test Khi-Carré de Pearson ($P < 0,0001$).

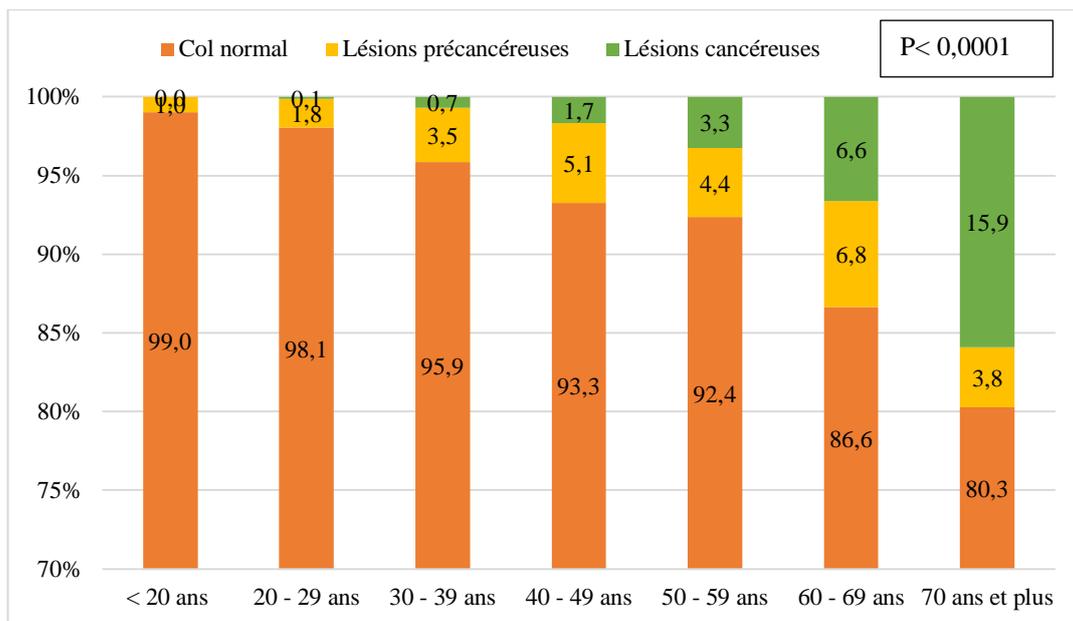


Figure 49 : Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge.

5.3.6. Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité :

Nous sur la Figure n°50 une augmentation de la fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses avec l'augmentation de la gestité. Cette différence était statistiquement significative selon le test Khi-Carré de Pearson ($p < 0,0001$).

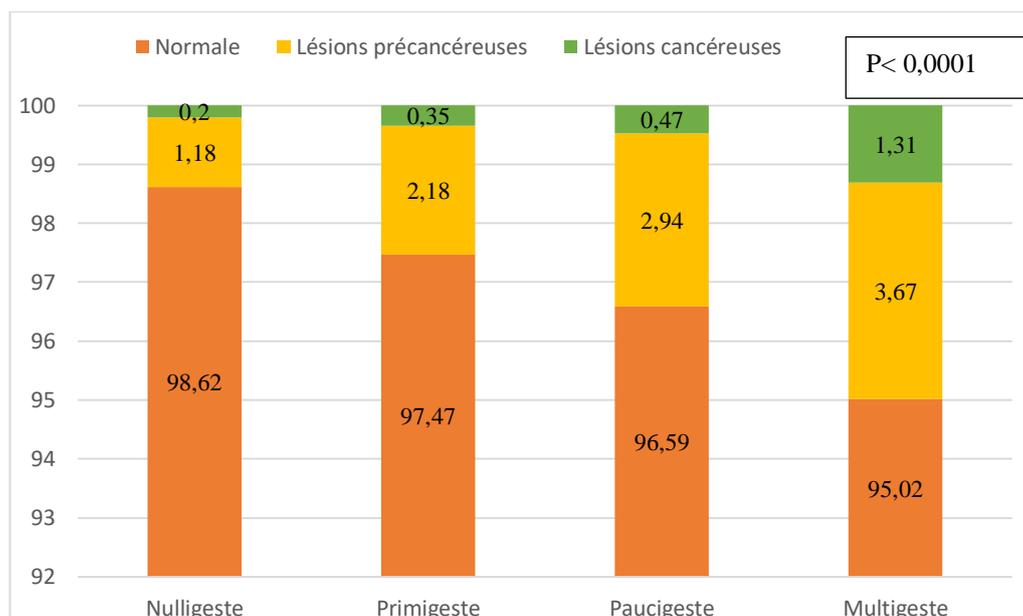


Figure 50 : Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité.

5.3.7. Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses:

Nous observons sur la Figure n°51, une diminution annuelle en dents de scie de la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

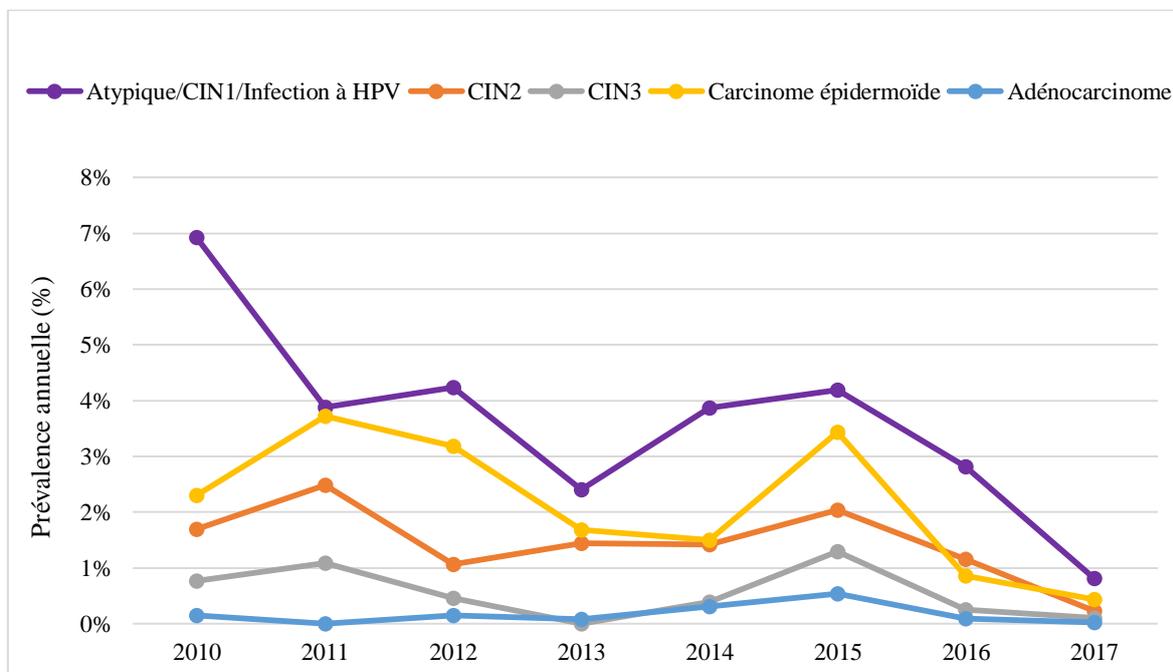


Figure 51 : Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

5.3.8. Identification des facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin:

Dans le Tableau n°16, nous observons une augmentation du risque de lésion avec l'augmentation de l'âge. De plus, comparées au nulligestes, des associations statistiques significatives ont été observées entre les primigestes, les paucigestes, les multigestes, les grandes multigestes et les lésions.

Tableau 16 : Identification de facteurs de risque des lésions selon un modèle de régression logistique.

Variables mesurées	OR_a	IC 95%	
Âge en année			
< 20 ans	1,00	-	
20 – 29 ans	1,64	0,87	3,07
30 – 39 ans	3,15	1,68	5,91
40 – 49 ans	4,61	2,43	8,72
50 – 59 ans	4,75	2,47	9,11
60 -69 ans	8,41	4,26	16,59
70 ans et plus	13,38	6,32	28,36
Gestité			
Nulligeste	1,00	-	
Primigeste	2,14	1,31	3,51
Paucigeste	2,43	1,53	3,85
Multigeste	2,52	1,58	4,01
Grande multigeste	3,12	1,94	5,01
Régime matrimonial			
Monogamie	1,00	-	
Polygamie	0,92	0,79	1,08
Vivant seule	1,54	1,26	1,88
Utilisation de méthode contraception			
Oui	0,64	0,54	0,75
Non	1,00	-	

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

Nous observons dans le Tableau n°17 que la cryothérapie et la RAD étaient les traitements les plus utilisés dans cette étude.

Tableau 17 : Traitement effectué chez les femmes dépistées pour le cancer du col utérin

Traitements effectués	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Rassuré/conseil	209	25,2
Cryothérapie	159	19,2
RAD	190	22,9
Électrocautérisation	12	1,5
Orienté vers Gabriel Touré	58	7,0
Hystérectomie	19	2,3
Wertheim	38	4,6
Radio-chimiothérapie	103	12,4
Soins médicaux simples	42	5,1

*38 valeurs manquantes.

5.4.1. Traitement effectué selon le type de lésion :

Les lésions CIN ont été majoritairement traitées par cryothérapie, tandis que celles de CIN2+ ont été traitées par RAD (Figure n°52). La majorité des cas de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie. Enfin, certains cas de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome ont bénéficié des soins médicaux simples.

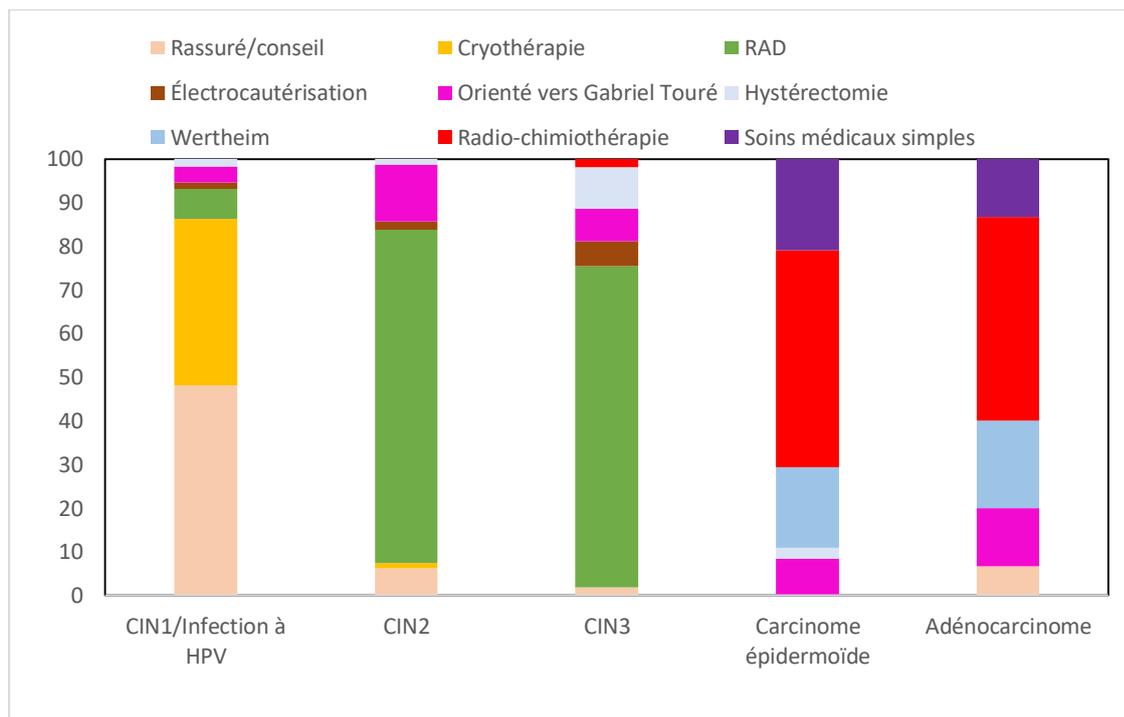


Figure 52 : Traitement réalisé selon le type de lésion.

5.5. Couverture en dépistage :

La couverture globale en dépistage des femmes provenant de la commune VI était de 15,7% (29721/188647). La couverture en dépistage était supérieure à 40% chez les femmes âgées entre 25 et 59 ans. Les femmes de 70 ans et plus étaient les moins représentées (6,8%), Figure n°53.

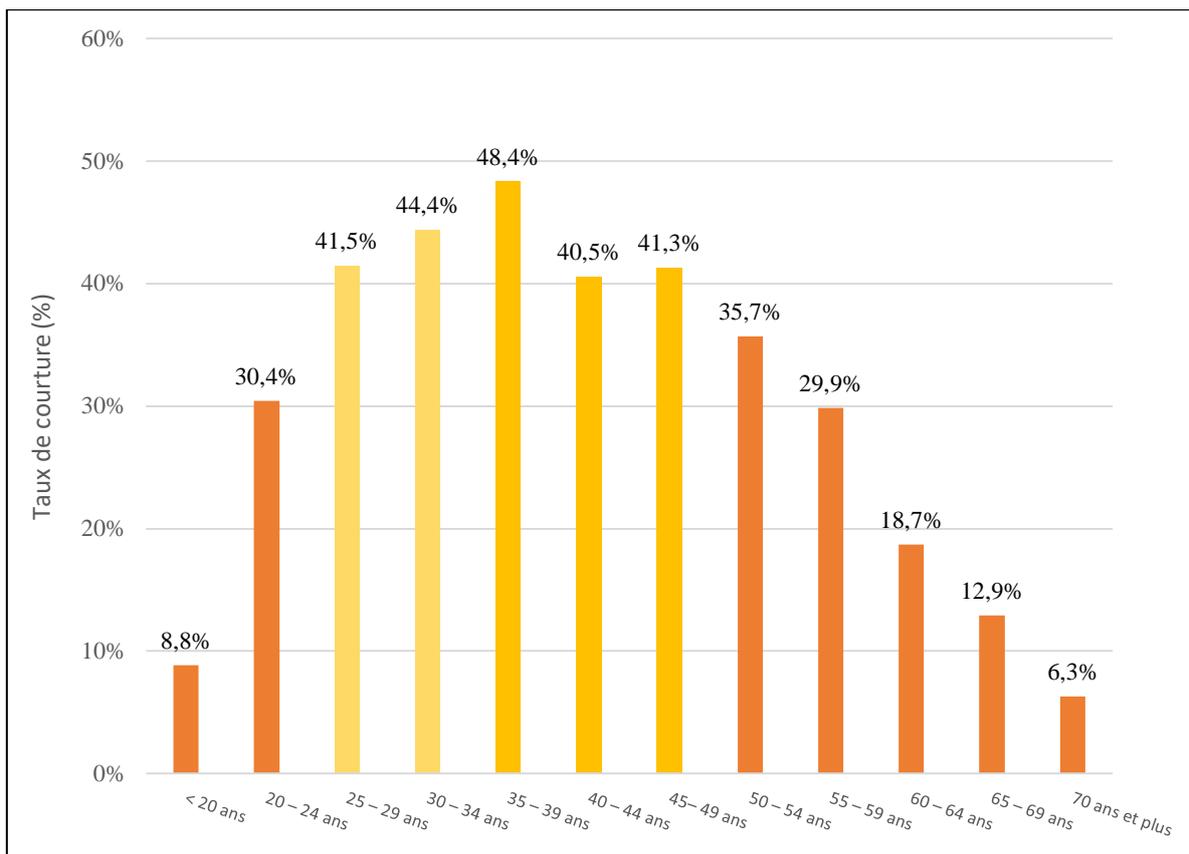


Figure 53 : Couverture en dépistage selon les tranches d'âge.

❖ **Couverture en dépistage par aire de santé :**

Le Tableau n°18 et la Figure n°54 montrent les couvertures en dépistage selon les aires de santé. Nous observons une grande variabilité de la couverture selon les aires. La couverture la plus élevée a été observée à l'ASACROYIR et la couverture la plus faible a été observée à l'ASACOSY.

Tableau 18 : Couverture en dépistage par aire de santé.

Aires de santé	Nombre de femmes dépistées	Population féminine	Couverture (%)
ASACO-NIAMAKORO	4259	37 417	11,4%
ASACO-SODIA	1042	31 181	3,3%
ASACOCY	1081	9 354	11,6%
ASACOFA	3275	15 590	21,0%
ASACOMA	3233	22 866	14,1%
ASACOSE	3176	44 177	7,2%
ASACOSO	1304	28 062	4,6%
ASACOBABA	2701	15 590	17,3%
ASACOYIR	8613	35 339	24,4%
ASACOMIS	1036	13 241	7,8%

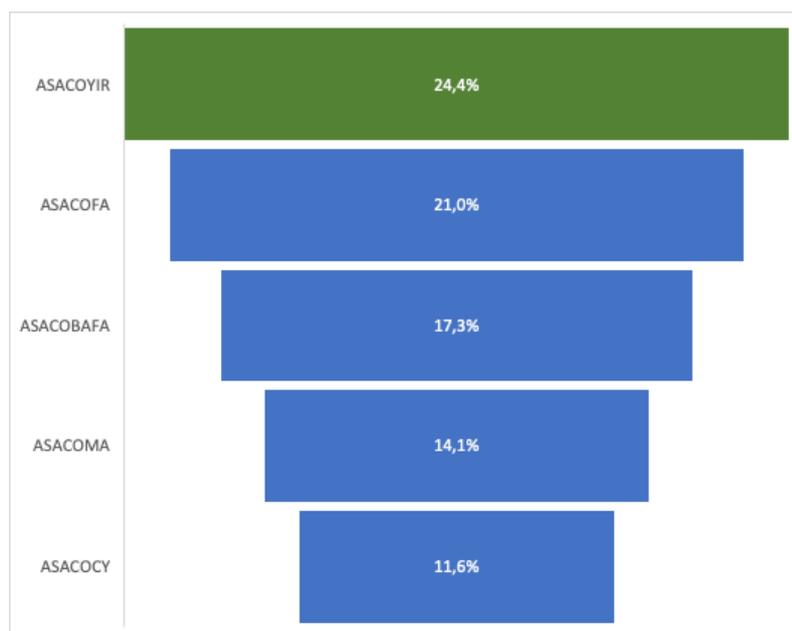


Figure 54 : Couverture en dépistage du cancer du col utérin par aire de santé.

6. DISCUSSION

Notre étude porte sur les données du dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes provenant de la commune VI du District de Bamako. Nos principaux résultats montrent

Nous avons observé une forte adhésion au dépistage auprès du groupe d'âge cible, c'est-à-dire les femmes de 25 – 50 ans. Toutefois, la couverture en dépistage était faible chez les femmes de 60 ans et plus. Les lignes directrices actuelles recommandent l'arrêt du dépistage à partir de 65 ans si les conditions suivantes sont remplies « *Les femmes de plus de 65 ans ayant eu trois tests de dépistage consécutifs négatifs et n'ayant aucun antécédent de CIN2 + au cours des 20 dernières années ne doivent pas faire l'objet d'un dépistage du cancer du col de l'utérus, quelle que soit leur modalité* » [229]. L'application de cette recommandation est difficile dans notre contexte, car la plupart des femmes de 65 ans et plus n'ont jamais été dépistées pour le cancer du col de l'utérus; ces femmes sont ainsi les plus touchées par le cancer du col utérin dans la plupart des pays africains. À cet égard, il a été rapporté dans la littérature que le non-respect des recommandations de dépistage à un plus jeune âge pourrait entraîner un risque plus élevé, tandis que les personnes bénéficiant d'un dépistage préalable adéquat sont considérées comme une population à faible risque et peuvent être exemptées du dépistage à l'âge de 65 ans [300]. À la lumière de ce constat des stratégies adaptées doivent être développées pour améliorer l'adhésion au dépistage des femmes de 60 ans et plus.

Par ailleurs, la prévalence des anomalies cervicales détectées par l'IVA était de 5,6% dans notre étude. Cette prévalence est plus faible comparée à celle rapportée dans la littérature africaine où la valeur oscille entre 15,4% à 21,4% (Tableau n°19). Nos résultats pourraient s'expliquer en partie par l'expérience

acquise par nos agents de santé en matière de dépistage du cancer du col utérin. En effet, depuis 2001, les agents sont régulièrement formés sur la réalisation du dépistage du cancer du col utérin à l'aide de la technique IVA/IVL. Aussi, des supervisions sont – t – elle régulièrement effectuées par les gynécologues responsables des activités dans les différents CSRéf. Ces supervisions des activités ont également été renforcées lors de la campagne de dépistage gratuit « weekend70 ». Tous ces éléments permettent d'améliorer la performance des tests et ainsi réduire des résultats faux positifs. À cet égard, une étude réalisée par notre équipe a montré que la supervision régulière des activités de dépistage améliore la qualité du programme de dépistage, réduit la charge de travail. Dans cette étude, une augmentation exponentielle de la performance des tests a été notée sur 6 trimestres [301].

Aussi, la prévalence des précancéreuses et cancéreuses du col utérin était-elle similaire à celle rapportée dans la littérature africaine. Toutefois, notre analyse temporelle a montré une diminution de la prévalence de ces lésions au fil temps. Ceci pourrait être dû à l'impact positif de prévention secondaire sur la réduction de l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. En effet, il est clairement admis dans la littérature qu'un programme de dépistage réussi conduit à une réduction de l'incidence du cancer du col utérin par la détection et le traitement de la CIN, et ce, peu importe le type de test. À cet égard, l'étude randomisée réalisée par Sankaranarayanan et al. [302], a montré que le fardeau du cancer du col utérin peut être réduit en un seul cycle de dépistage par IVA. Dans une étude de modélisation, un dépistage à l'IVA une fois au cours de la vie, à l'âge de 35 ans, a réduit le risque de cancer de 25% à 36% par an [228]. Dans un essai randomisé en Afrique du Sud, l'IVA suivie de la cryothérapie a permis une réduction de la prévalence des CIN 2-3 de 37% et 46% respectivement à 6 et 12 mois [303].

Tableau 19 : Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus selon la littérature africaine.

Auteurs	Pays/année	N.de femme	Anomalie à l'IVA	Anomalie à l'histologie		
				LIEBG	LIEHG	Cancer invasif
Denny et al. [213]	Afrique du sud 2000	2944	18,1%	3,2%	2,5%	0,4%
Cronjé et al. [304]	Afrique du sud 2001	6301	17,8%	10,3%	2,3%	0,2%
Millogo et al. [305]	B. Fasso 2002	239	21,4%	5,4%	2,5%	2,5%
Adjahoto I. [306]	Bénin 2003	565	15,4%	1,6%		0,9%
Horo et al. [307]	Côte d'Ivoire 2012	1048		1,6%		0,3%
Téguété et al. [301]	Mali 2008			3,1%		0,8%
Notre étude	Mali 2019	19827	5,6%	3,2%		1,2%

Nous avons observé un âge moyen au moment du diagnostic de 43,8 ans pour les CIN3 et 50,7 ans pour les carcinomes épidermoïdes. Ce qui un temps suffisant pour diagnostiquer les lésions précancéreuses et les traiter efficacement dans la cadre de la prévention secondaire du cancer du col utérin.

En ce qui concerne les facteurs de risque, nous avons observé une augmentation de la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge (jusqu'à 60 ans), la gestité et le fait de vivre seule. Des résultats similaires ont été rapportés dans la littérature. Dans certaines études, le risque de cancer du col utérin était multiplié par 2 fois chez les femmes ayant quatre enfants ou plus par rapport à celles qui n'ont jamais eu d'enfant [308, 309]. Il est supposé qu'une forte parité vaginale peut causer plus de traumatismes au col de la femme [310, 311]. Et puis, si la femme est également infectée par l'HPV, le virus peut s'intégrer plus facilement et le risque de cancer du col de l'utérus augmente. Toutefois, si la femme n'est pas infectée par l'HPV, la parité vaginale, qu'elle

soit élevée ou faible, ne fait aucune différence, car on sait que le traumatisme en soi ne causera pas de cancer du col utérin.

7. RECOMMANDATIONS

A ux autorités politico administratives et sanitaires

- Renforcer et étendre le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus à l'ensemble des centres de santé de référence et au centre de santé communautaires au niveau régional
- assurer une formation continue des prestataires de santé dans les structures de santé primaire (CSCOM).
- Rompre le silence autour du cancer du col par mise à contribution des médias dans le cadre de la communication pour le changement de comportement.
- Mettre en place d'un Programme National de Lutte Contre le cancer (PNLCC) comme celui du SIDA.
- Intégrer les données de dépistage dans le système national d'information sanitaire.
- Organiser les campagnes de vaccination contre le papillomavirus
- (HPV).
- Plaidoyer auprès des bailleur internationaux en vue de subventionner les vaccins contre l'infection à HPV et intégrer dans le PEV (programme élargi de vaccination).

Aux ONG et a l'association de lutte contre le cancer :

- Sensibiliser la population sur la pratique du dépistage, du traitement et du suivi correct des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.
- -Accompagner les prestataires de santé dans les activités de dépistage.

Aux personnels de santé :

- Sensibiliser les femmes dépistées dans le souci de réduire le taux de perdue de vue et d'abandon du traitement.
- Faire le dépistage systématique du cancer du col utérin chez toutes les femmes ayant des rapports sexuels.
- Traiter immédiatement après les tests visuels tous les cas positifs.
- Associer les oncologues, les cytologistes, psychologues dans la prise en charge en organisant un staff pluridisciplinaire.

Aux femmes à risque :

- Se faire dépister périodiquement du cancer du col de l'utérus
- Observer le suivi adéquat des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.
- Participer et organiser des causeries éducatives entre femmes du quartier.

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.

Ainsi nous avons observé: (1) une couverture en dépistage de 40% ou plus chez les femmes de 25 – 49 ans; (2) une prévalence faible d'anomalies cervicales détectées par l'IVA/IVL; (3) une prévalence modérée des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus de même qu'une diminution annuelle de la prévalence de ces lésions; (4) un écart de 7 ans était observé entre l'âge moyen des femmes ayant une CIN3 et celles ayant un carcinome épidermoïde; (5) des facteurs de risque dominés par l'âge, la grande multigestité et le fait de vivre seul.

8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
2. Levine LD, Chudnoff SG, Taylor K, et al. A 5-day educational program for teaching cervical cancer screening using visual inspection with acetic acid in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;115(2):171-4.
3. 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.
4. Organisations. WH. World health organization cancer facts sheet, 2012; Retrieved on 12 January 2017 from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. 2012.
5. Hakama M. Screening for cancer. *Scand J Soc Med Suppl*. 1986;37:17-25.
6. Bruni L, Diaz M, Castellsague 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(12):1789-99.
7. Pfister H, Fuchs PG. Anatomy, taxonomy and evolution of papillomaviruses. *Intervirol*. 1994;37(3-4):143-9.
8. Orth G, Jablonska S, Breitburd F, et al. The human papillomaviruses. *Bull Cancer*. 1978;65(2):151-64.
9. Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol*. 2011;19(1):33-9.
10. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(8):550-60.
11. Evander M, Frazer IH, Payne E, et al. Identification of the alpha6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J Virol*. 1997;71(3):2449-56.
12. Stubenrauch F, Laimins LA. Human papillomavirus life cycle: active and latent phases. *Semin Cancer Biol*. 1999;9(6):379-86.
13. McCance DJ, Kopan R, Fuchs E, et al. Human papillomavirus type 16 alters human epithelial cell differentiation in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(19):7169-73.
14. Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*. 2001;411(6835):342-8.

15. Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, et al. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell*. 1993;75(3):495-505.
16. Jones DL, Munger K. Analysis of the p53-mediated G1 growth arrest pathway in cells expressing the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein. *J Virol*. 1997;71(4):2905-12.
17. Rosenberger S, De-Castro Arce J, Langbein L, et al. Alternative splicing of human papillomavirus type-16 E6/E6* early mRNA is coupled to EGF signaling via Erk1/2 activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(15):7006-11.
18. Munger K, Phelps WC, Bubb V, et al. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol*. 1989;63(10):4417-21.
19. Munger K, Basile JR, Duensing S, et al. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene*. 2001;20(54):7888-98.
20. Brehm A, Nielsen SJ, Miska EA, et al. The E7 oncoprotein associates with Mi2 and histone deacetylase activity to promote cell growth. *EMBO J*. 1999;18(9):2449-58.
21. Peralta-Zaragoza O, Bermudez-Morales V, Gutierrez-Xicotencatl L, et al. E6 and E7 oncoproteins from human papillomavirus type 16 induce activation of human transforming growth factor beta1 promoter throughout Sp1 recognition sequence. *Viral Immunol*. 2006;19(3):468-80.
22. Bello JO, Nieva LO, Paredes AC, et al. Regulation of the Wnt/beta-Catenin Signaling Pathway by Human Papillomavirus E6 and E7 Oncoproteins. *Viruses*. 2015;7(8):4734-55.
23. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
24. Hahn WC, Weinberg RA. Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):331-41.
25. Astudillo de la Vega H, Benitez-Bribiesca L. [Is it possible to create human malignant cells in the laboratory?]. *Gac Med Mex*. 2000;136(2):173-4.

26. Thorland EC, Myers SL, Gostout BS, et al. Common fragile sites are preferential targets for HPV16 integrations in cervical tumors. *Oncogene*. 2003;22(8):1225-37.
27. Ziegert C, Wentzensen N, Vinokurova S, et al. A comprehensive analysis of HPV integration loci in anogenital lesions combining transcript and genome-based amplification techniques. *Oncogene*. 2003;22(25):3977-84.
28. McBride AA, Romanczuk H, Howley PM. The papillomavirus E2 regulatory proteins. *J Biol Chem*. 1991;266(28):18411-4.
29. Demeret C, Desaintes C, Yaniv M, et al. Different mechanisms contribute to the E2-mediated transcriptional repression of human papillomavirus type 18 viral oncogenes. *J Virol*. 1997;71(12):9343-9.
30. Chiang CM, Ustav M, Stenlund A, et al. Viral E1 and E2 proteins support replication of homologous and heterologous papillomaviral origins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(13):5799-803.
31. Skiadopoulos MH, McBride AA. Bovine papillomavirus type 1 genomes and the E2 transactivator protein are closely associated with mitotic chromatin. *J Virol*. 1998;72(3):2079-88.
32. You J, Croyle JL, Nishimura A, et al. Interaction of the bovine papillomavirus E2 protein with Brd4 tethers the viral DNA to host mitotic chromosomes. *Cell*. 2004;117(3):349-60.
33. Baker CC, Phelps WC, Lindgren V, et al. Structural and transcriptional analysis of human papillomavirus type 16 sequences in cervical carcinoma cell lines. *J Virol*. 1987;61(4):962-71.
34. Jeon S, Allen-Hoffmann BL, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 into the human genome correlates with a selective growth advantage of cells. *J Virol*. 1995;69(5):2989-97.
35. Alazawi W, Pett M, Arch B, et al. Changes in cervical keratinocyte gene expression associated with integration of human papillomavirus 16. *Cancer Res*. 2002;62(23):6959-65.
36. Goodwin EC, DiMaio D. Repression of human papillomavirus oncogenes in HeLa cervical carcinoma cells causes the orderly reactivation of dormant tumor suppressor pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(23):12513-8.
37. Hopman AH, Smedts F, Dignef W, et al. Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is characterized by

- integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities. *J Pathol.* 2004;202(1):23-33.
38. Kesis TD, Connolly DC, Hedrick L, et al. Expression of HPV16 E6 or E7 increases integration of foreign DNA. *Oncogene.* 1996;13(2):427-31.
 39. Reidy PM, Dedo HH, Rabah R, et al. Integration of human papillomavirus type 11 in recurrent respiratory papilloma-associated cancer. *Laryngoscope.* 2004;114(11):1906-9.
 40. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature.* 1985;314(6006):111-4.
 41. Hudelist G, Manavi M, Pischinger KI, et al. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol.* 2004;92(3):873-80.
 42. Ferber MJ, Thorland EC, Brink AA, et al. Preferential integration of human papillomavirus type 18 near the c-myc locus in cervical carcinoma. *Oncogene.* 2003;22(46):7233-42.
 43. Butler D, Collins C, Mabruk M, et al. Loss of Fhit expression as a potential marker of malignant progression in preinvasive squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2002;86(2):144-9.
 44. Segawa T, Sasagawa T, Yamazaki H, et al. Fragile histidine triad transcription abnormalities and human papillomavirus E6-E7 mRNA expression in the development of cervical carcinoma. *Cancer.* 1999;85(9):2001-10.
 45. 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.
 46. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):342-50.
 47. Klausner R. The fabric of cancer cell biology—weaving together the strands. *Cancer Cell* 2002;1:3-10.
 48. Zimonjic D, Brooks MW, Popescu N, et al. Derivation of human tumor cells in vitro without widespread genomic instability. *Cancer Res.* 2001;61(24):8838-44.

49. Cullen T. Cancer of the uterus.: NY: Appleton; 1900.
50. Schutze DM, Krijgsman O, Snijders PJ, et al. Immortalization capacity of HPV types is inversely related to chromosomal instability. *Oncotarget*. 2016;7(25):37608-21.
51. zur Hausen H. Immortalization of human cells and their malignant conversion by high risk human papillomavirus genotypes. *Semin Cancer Biol*. 1999;9(6):405-11.
52. Habermann JK, Hellman K, Freitag S, et al. A recurrent gain of chromosome arm 3q in primary squamous carcinoma of the vagina. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004;148(1):7-13.
53. Storchova Z, Pellman D. From polyploidy to aneuploidy, genome instability and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(1):45-54.
54. Duensing S, Munger K. Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein can induce abnormal centrosome duplication through a mechanism independent of inactivation of retinoblastoma protein family members. *J Virol*. 2003;77(22):12331-5.
55. Riley RR, Duensing S, Brake T, et al. Dissection of human papillomavirus E6 and E7 function in transgenic mouse models of cervical carcinogenesis. *Cancer Res*. 2003;63(16):4862-71.
56. Duensing S, Munger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer*. 2004;109(2):157-62.
57. Duensing S, Duensing A, Crum CP, et al. Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein-induced abnormal centrosome synthesis is an early event in the evolving malignant phenotype. *Cancer Res*. 2001;61(6):2356-60.
58. Thomas JT, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins E6 and E7 independently abrogate the mitotic spindle checkpoint. *J Virol*. 1998;72(2):1131-7.
59. Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, et al. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res*. 2008;68(1):307-13.
60. Hopman AH, Theelen W, Hommelberg PP, et al. Genomic integration of oncogenic HPV and gain of the human telomerase gene TERC at 3q26 are strongly associated events in the progression of uterine cervical dysplasia to invasive cancer. *J Pathol*. 2006;210(4):412-9.

61. Ash C, Mueller K. Manipulating the Microbiota. *Science*. 2016;352(6285):530-1.
62. Thomas RM, Jobin C. The Microbiome and Cancer: Is the 'Oncobiome' Mirage Real? *Trends Cancer*. 2015;1(1):24-35.
63. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607-15.
64. Duff R, Rapp F. Properties of hamster embryo fibroblasts transformed in vitro after exposure to ultraviolet-irradiated herpes simplex virus type 2. *J Virol*. 1971;8(4):469-77.
65. Galloway DA, McDougall JK. The oncogenic potential of herpes simplex viruses: evidence for a 'hit-and-run' mechanism. *Nature*. 1983;302(5903):21-4.
66. Dhanwada KR, Garrett L, Smith P, et al. Characterization of human keratinocytes transformed by high risk human papillomavirus types 16 or 18 and herpes simplex virus type 2. *J Gen Virol*. 1993;74 (Pt 6):955-63.
67. Fang L, Ward MG, Welsh PA, et al. Suppression of human papillomavirus gene expression in vitro and in vivo by herpes simplex virus type 2 infection. *Virology*. 2003;314(1):147-60.
68. Tran-Thanh D, Provencher D, Koushik A, et al. Herpes simplex virus type II is not a cofactor to human papillomavirus in cancer of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):129-34.
69. Skeate JG, Porras TB, Woodham AW, et al. Herpes simplex virus downregulation of secretory leukocyte protease inhibitor enhances human papillomavirus type 16 infection. *J Gen Virol*. 2016;97(2):422-34.
70. Doniger J, Muralidhar S, Rosenthal LJ. Human cytomegalovirus and human herpesvirus 6 genes that transform and transactivate. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(3):367-82.
71. Kashanchi F, Araujo J, Doniger J, et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) ORF-1 transactivating gene exhibits malignant transforming activity and its protein binds to p53. *Oncogene*. 1997;14(3):359-67.
72. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(3):803-21.

73. Szostek S, Zawilinska B, Kopec J, et al. Herpesviruses as possible cofactors in HPV-16-related oncogenesis. *Acta Biochim Pol.* 2009;56(2):337-42.
74. Leonard CJ, Berns KI. Adeno-associated virus type 2: a latent life cycle. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 1994;48:29-52.
75. Meyers C, Alam S, Mane M, et al. Altered biology of adeno-associated virus type 2 and human papillomavirus during dual infection of natural host tissue. *Virology.* 2001;287(1):30-9.
76. Prasad CK, Meyers C, Zhan DJ, et al. The adeno-associated virus major regulatory protein Rep78-c-Jun-DNA motif complex modulates AP-1 activity. *Virology.* 2003;314(1):423-31.
77. Bantel-Schaal U. Growth properties of a human melanoma cell line are altered by adeno-associated parvovirus type 2. *Int J Cancer.* 1995;60(2):269-74.
78. Walz C, Schlehofer JR. Modification of some biological properties of HeLa cells containing adeno-associated virus DNA integrated into chromosome 17. *J Virol.* 1992;66(5):2990-3002.
79. Schlehofer JR, Heilbronn R. Infection with adeno-associated virus type 5 inhibits mutagenicity of herpes simplex virus type 1 or 4-nitroquinoline-1-oxide. *Mutat Res.* 1990;244(4):317-20.
80. Al-Daraji WI, Smith JH. Infection and cervical neoplasia: facts and fiction. *Int J Clin Exp Pathol.* 2009;2(1):48-64.
81. Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, et al. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;32(5):527-33.
82. Moore JS, Rahemtulla F, Kent LW, et al. Oral epithelial cells are susceptible to cell-free and cell-associated HIV-1 infection in vitro. *Virology.* 2003;313(2):343-53.
83. Yeaman GR, Howell AL, Weldon S, et al. Human immunodeficiency virus receptor and coreceptor expression on human uterine epithelial cells: regulation of expression during the menstrual cycle and implications for human immunodeficiency virus infection. *Immunology.* 2003;109(1):137-46.

84. Vernon SD, Hart CE, Reeves WC, et al. The HIV-1 tat protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription. *Virus Res.* 1993;27(2):133-45.
85. Buonaguro FM, Tornesello ML, Buonaguro L, et al. Role of HIV as cofactor in HPV oncogenesis: in vitro evidences of virus interactions. *Antibiot Chemother (1971)*. 1994;46:102-9.
86. Greenhead P, Hayes P, Watts PS, et al. Parameters of human immunodeficiency virus infection of human cervical tissue and inhibition by vaginal virucides. *J Virol.* 2000;74(12):5577-86.
87. Miller CJ, Shattock RJ. Target cells in vaginal HIV transmission. *Microbes Infect.* 2003;5(1):59-67.
88. Wu Z, Chen Z, Phillips D. Human genital epithelial cells capture cell-free human immunodeficiency virus type 1 and transmit the virus to CD4+ cells: Implications for mechanisms of sexual transmission. *J Infect Dis.* 2003;188:1473–82.
89. Garbuglia AR, Piselli P, Lapa D, et al. Frequency and multiplicity of human papillomavirus infection in HIV-1 positive women in Italy. *J Clin Virol.* 2012;54(2):141-6.
90. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(8):577-86.
91. Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Mol Pathol.* 2002;55(1):19-24.
92. Fan T, Lu H, Hu H, et al. Inhibition of apoptosis in chlamydia-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation. *J Exp Med.* 1998;187(4):487-96.
93. Perfettini JL, Hospital V, Stahl L, et al. Cell death and inflammation during infection with the obligate intracellular pathogen, Chlamydia. *Biochimie.* 2003;85(8):763-9.
94. Lorenzato M, Clavel C, Masure M, et al. DNA image cytometry and human papillomavirus (HPV) detection help to select smears at high risk of high-grade cervical lesions. *J Pathol.* 2001;194(2):171-6.

95. Melsheimer P, Klaes R, Doeberitz MV, et al. Prospective clinical study comparing DNA flow cytometry and HPV typing as predictive tests for persistence and progression of CIN I/II. *Cytometry*. 2001;46(3):166-71.
96. Prozialeck WC, Fay MJ, Lamar PC, et al. Chlamydia trachomatis disrupts N-cadherin-dependent cell-cell junctions and sequesters beta-catenin in human cervical epithelial cells. *Infect Immun*. 2002;70(5):2605-13.
97. Moscicki AB, Burt VG, Kanowitz S, et al. The significance of squamous metaplasia in the development of low grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Cancer*. 1999;85(5):1139-44.
98. Zhong G, Liu L, Fan T, et al. Degradation of transcription factor RFX5 during the inhibition of both constitutive and interferon gamma-inducible major histocompatibility complex class I expression in chlamydia-infected cells. *J Exp Med*. 2000;191(9):1525-34.
99. Hook CE, Telyatnikova N, Goodall JC, et al. Effects of Chlamydia trachomatis infection on the expression of natural killer (NK) cell ligands and susceptibility to NK cell lysis. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(1):54-60.
100. Mavoungou E, Poaty-Mavoungou V, Toure FS, et al. Impairment of natural killer cell activity in Chlamydia trachomatis infected individuals. *Trop Med Int Health*. 1999;4(11):719-27.
101. Stephens RS. The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis. *Trends Microbiol*. 2003;11(1):44-51.
102. Zhu H, Shen Z, Luo H, et al. Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(13):e3077.
103. Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients--assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003(31):29-34.
104. Gravitt PE, Castle PE. Chlamydia trachomatis and cervical squamous cell carcinoma. *JAMA*. 2001;285(13):1703-4; author reply 5-6.
105. Smith JS, Bosetti C, Munoz N, et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer*. 2004;111(3):431-9.
106. Touati E, Michel V, Thiberge JM, et al. Chronic Helicobacter pylori infections induce gastric mutations in mice. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1408-19.

107. Oh H, Kim B, Seo S, et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin Microbiol Infect.* 2016;21(7):674.e1–9.
108. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/1-10.
109. Winkelstein W, Jr. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis. *Am J Epidemiol.* 1977;106(4):257-9.
110. Appleby PA, Elliott T. Stable competitive dynamics emerge from multispikes interactions in a stochastic model of spike-timing-dependent plasticity. *Neural Comput.* 2006;18(10):2414-64.
111. Hellberg D, Nilsson S, Haley NJ, et al. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(4):910-3.
112. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(12):958-64.
113. Szarewski A, Jarvis MJ, Sasieni P, et al. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet.* 1996;347(9006):941-3.
114. Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):174-81.
115. Koshiol J, Schroeder J, Jamieson DJ, et al. Smoking and time to clearance of human papillomavirus infection in HIV-seropositive and HIV-seronegative women. *Am J Epidemiol.* 2006;164(2):176-83.
116. Harris TG, Kulasingam SL, Kiviat NB, et al. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Epidemiol.* 2004;159(9):834-42.
117. Syrjanen K, Shabalova I, Petrovichev N, et al. Smoking is an independent risk factor for oncogenic human papillomavirus (HPV) infections but not for high-grade CIN. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(10):723-35.
118. Lee SK, Sobal J, Frongillo EA, et al. Parity and body weight in the United States: differences by race and size of place of residence. *Obes Res.* 2005;13(7):1263-9.

119. Phares TM, Morrow B, Lansky A, et al. Surveillance for disparities in maternal health-related behaviors--selected states, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2000-2001. *MMWR Surveill Summ.* 2004;53(4):1-13.
120. Cuzick J, Singer A, De Stavola BL, et al. Case-control study of risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in young women. *Eur J Cancer.* 1990;26(6):684-90.
121. Gupta S, Sodhani P, Sharma A, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus type 16/18 infection among women with normal cytology: risk factor analysis and implications for screening and prophylaxis. *Cytopathology.* 2009;20(4):249-55.
122. Hoyo C, Miller WC, Newman BM, et al. Selective screening for cervical neoplasia: an approach for resource-poor settings. *Int J Epidemiol.* 2000;29(5):807-12.
123. Hoyo C, Yarnall KS, Skinner CS, et al. Pain predicts non-adherence to pap smear screening among middle-aged African American women. *Prev Med.* 2005;41(2):439-45.
124. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma in situ in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993;2(5):423-31.
125. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359(9312):1093-101.
126. Becker TM, Wheeler CM, McGough NS, et al. Contraceptive and reproductive risks for cervical dysplasia in southwestern Hispanic and non-Hispanic white women. *Int J Epidemiol.* 1994;23(5):913-22.
127. Smith EM, Johnson SR, Jiang D, et al. The association between pregnancy and human papilloma virus prevalence. *Cancer Detect Prev.* 1991;15(5):397-402.
128. Stanczuk GA, Sibanda EN, Perrey C, et al. Cancer of the uterine cervix may be significantly associated with a gene polymorphism coding for increased IL-10 production. *Int J Cancer.* 2001;94(6):792-4.
129. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, et al. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1990;38(3):377-82.

130. Schneider A. Pathogenesis of genital HPV infection. *Genitourin Med.* 1993;69(3):165-73.
131. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(18):1406-14.
132. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet.* 1988;2(8624):1331-5.
133. Brinton LA, Tashima KT, Lehman HF, et al. Epidemiology of cervical cancer by cell type. *Cancer Res.* 1987;47(6):1706-11.
134. Gram IT, Macaluso M, Stalsberg H. Oral contraceptive use and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(1):40-4.
135. McFarlane-Anderson N, Bazuaye PE, Jackson MD, et al. Cervical dysplasia and cancer and the use of hormonal contraceptives in Jamaican women. *BMC Womens Health.* 2008;8:9.
136. 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.
137. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9364):1159-67.
138. Vanakankovit N, Taneepanichskul S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer. *J Med Assoc Thai.* 2008;91(1):7-12.
139. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(11):2078-86.
140. La Vecchia C, D'Avanzo B, Franceschi S, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric-cancer risk in women. *Int J Cancer.* 1994;59(6):761-4.
141. Thiry L, Vokaer R, Detremmerie O, et al. [Cancer of the cervix, papillomavirus, contraception and tobacco]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1993;22(5):477-86.

142. Thomas DB, Ray RM. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Contraception*. 1995;52(5):307-12.
143. Verma M. Viral genes and methylation. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;983:170-80.
144. Wordlaw-Stinson L, Jones S, Little S, et al. Challenges and Recommendations to Recruiting Women Who Do Not Adhere to Follow-Up Gynecological Care. *Open J Prev Med*. 2014;4(3):123-8.
145. Society. AC. Cancer facts & figures for African Americans 2005-2006 in American Cancer Society. American Cancer society; 2005.
146. Xi LF, Kiviat NB, Hildesheim A, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 variants: race-related distribution and persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(15):1045-52.
147. Xi LF, Koutsky LA, Hildesheim A, et al. Risk for high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with variants of human papillomavirus types 16 and 18. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(1):4-10.
148. Formentin A, Archambault J, Koushik A, et al. Human papillomavirus type 52 polymorphism and high-grade lesions of the uterine cervix. *Int J Cancer*. 2013;132(8):1821-30.
149. Khouadri S, Villa LL, Gagnon S, et al. Human papillomavirus type 33 polymorphisms and high-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Infect Dis*. 2006;194(7):886-94.
150. Rodrigues-Coutlee C, Archambault J, Money D, et al. Human papillomavirus type 56 polymorphism in Canadian women with and without cervical lesions. *J Clin Virol*. 2013;58(4):660-5.
151. Sichero L, Ferreira S, Trottier H, et al. High grade cervical lesions are caused preferentially by non-European variants of HPVs 16 and 18. *Int J Cancer*. 2007;120(8):1763-8.
152. Sichero L, Franco EL, Villa LL. Different P105 promoter activities among natural variants of human papillomavirus type 18. *J Infect Dis*. 2005;191(5):739-42.
153. Villa LL, Sichero L, Rahal P, et al. Molecular variants of human papillomavirus types 16 and 18 preferentially associated with cervical neoplasia. *J Gen Virol*. 2000;81(Pt 12):2959-68.

154. Badal V, Chuang LS, Tan EH, et al. CpG methylation of human papillomavirus type 16 DNA in cervical cancer cell lines and in clinical specimens: genomic hypomethylation correlates with carcinogenic progression. *J Virol.* 2003;77(11):6227-34.
155. Piyathilake CJ, Macaluso M, Alvarez RD, et al. A higher degree of methylation of the HPV 16 E6 gene is associated with a lower likelihood of being diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer.* 2011;117(5):957-63.
156. Piyathilake CJ, Macaluso M, Alvarez RD, et al. A higher degree of LINE-1 methylation in peripheral blood mononuclear cells, a one-carbon nutrient related epigenetic alteration, is associated with a lower risk of developing cervical intraepithelial neoplasia. *Nutrition.* 2011;27(5):513-9.
157. Bhattacharjee B, Mandal NR, Roy S, et al. Characterization of sequence variations within HPV16 isolates among Indian women: prediction of causal role of rare non-synonymous variations within intact isolates in cervical cancer pathogenesis. *Virology.* 2008;377(1):143-50.
158. Bhattacharjee B, Sengupta S. HPV16 E2 gene disruption and polymorphisms of E2 and LCR: some significant associations with cervical cancer in Indian women. *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):372-8.
159. Piyathilake CJ, Macaluso M, Chambers MM, et al. Folate and vitamin B12 may play a critical role in lowering the HPV 16 methylation-associated risk of developing higher grades of CIN. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014;7(11):1128-37.
160. Hariri S, Unger ER, Powell SE, et al. Human papillomavirus genotypes in high-grade cervical lesions in the United States. *J Infect Dis.* 2012;206(12):1878-86.
161. Niccolai LM, Russ C, Julian PJ, et al. Individual and geographic disparities in human papillomavirus types 16/18 in high-grade cervical lesions: Associations with race, ethnicity, and poverty. *Cancer.* 2013;119(16):3052-8.
162. Vidal AC, Murphy SK, Hernandez BY, et al. Distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial lesions and cervical cancer in Tanzanian women. *Infect Agent Cancer.* 2011;6(1):20.

163. Vidal AC, Smith JS, Valea F, et al. HPV genotypes and cervical intraepithelial neoplasia in a multiethnic cohort in the southeastern USA. *Cancer Causes Control*. 2014;25(8):1055-62.
164. Xi LF, Schiffman M, Koutsky LA, et al. Persistence of newly detected human papillomavirus type 31 infection, stratified by variant lineage. *Int J Cancer*. 2013;132(3):549-55.
165. Nye MD, Hoyo C, Huang Z, et al. Associations between methylation of paternally expressed gene 3 (PEG3), cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *PLoS One*. 2013;8(2):e56325.
166. Wisman GB, Nijhuis ER, Hoque MO, et al. Assessment of gene promoter hypermethylation for detection of cervical neoplasia. *Int J Cancer*. 2006;119(8):1908-14.
167. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, Jr., et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(2 Suppl):S65-81, quiz S2.
168. Wentzensen N, Sherman ME, Schiffman M, et al. Utility of methylation markers in cervical cancer early detection: appraisal of the state-of-the-science. *Gynecol Oncol*. 2009;112(2):293-9.
169. Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*. 2007;447(7143):433-40.
170. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet*. 2007;8(4):253-62.
171. Wilson AS, Power BE, Molloy PL. DNA hypomethylation and human diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1775(1):138-62.
172. Wylie AA, Murphy SK, Orton TC, et al. Novel imprinted DLK1/GTL2 domain on human chromosome 14 contains motifs that mimic those implicated in IGF2/H19 regulation. *Genome Res*. 2000;10(11):1711-8.
173. Farkas SA, Milutin-Gasperov N, Grce M, et al. Genome-wide DNA methylation assay reveals novel candidate biomarker genes in cervical cancer. *Epigenetics*. 2013;8(11):1213-25.
174. Huang RL, Chang CC, Su PH, et al. Methylomic analysis identifies frequent DNA methylation of zinc finger protein 582 (ZNF582) in cervical neoplasms. *PLoS One*. 2012;7(7):e41060.

175. Miyamoto T, Sato H, Yogeve L, et al. Is a genetic defect in Fkbp6 a common cause of azoospermia in humans? *Cell Mol Biol Lett.* 2006;11(4):557-69.
176. Bierkens M, Hesselink AT, Meijer CJ, et al. CADM1 and MAL promoter methylation levels in hrHPV-positive cervical scrapes increase proportional to degree and duration of underlying cervical disease. *Int J Cancer.* 2013;133(6):1293-9.
177. De Vuyst H, Franceschi S, Plummer M, et al. Methylation Levels of CADM1, MAL, and MIR124-2 in Cervical Scrapes for Triage of HIV-Infected, High-Risk HPV-Positive Women in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(3):311-8.
178. Brebi P, Maldonado L, Noordhuis MG, et al. Genome-wide methylation profiling reveals Zinc finger protein 516 (ZNF516) and FK-506-binding protein 6 (FKBP6) promoters frequently methylated in cervical neoplasia, associated with HPV status and ethnicity in a Chilean population. *Epigenetics.* 2014;9(2):308-17.
179. Kurman R, Ronnett B, Ellenson L. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.: New York: Springer; 2010.
180. Broders A. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. . *JAMA.* 1932;99:1670-4.
181. Wheeler JD, Hertig AT. The pathologic anatomy of carcinoma of the uterus. I. Squamous carcinoma of the cervix. *Am J Clin Pathol.* 1955;23(4):345-75.
182. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann NY Acad Sci.* 1956;63(6):1245-61.
183. 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.
184. Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;105(3):386-93.
185. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol.* 1976;20(6):505-9.

186. Ludwig ME, Lowell DM, Livolsi VA. Cervical condylomatous atypia and its relationship to cervical neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 1981;76(3):255-62.
187. Nyeem R, Wilkinson EJ, Grover LJ. Condylomata acuminata of the cervix: histopathology and association with cervical neoplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 1982;1(3):246-57.
188. Crum CP, Egawa K, Barron B, et al. Human papilloma virus infection (condyloma) of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia: a histopathologic and statistical analysis. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):88-94.
189. Willett GD, Kurman RJ, Reid R, et al. Correlation of the histologic appearance of intraepithelial neoplasia of the cervix with human papillomavirus types. Emphasis on low grade lesions including so-called flat condyloma. *Int J Gynecol Pathol.* 1989;8(1):18-25.
190. Robertson AJ, Anderson JM, Beck JS, et al. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol.* 1989;42(3):231-8.
191. Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, et al. Reporting cervical intraepithelial neoplasia (CIN): intra- and interpathologist variation and factors associated with disagreement. *Histopathology.* 1990;16(4):371-6.
192. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1990;75(1):131-3.
193. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. . *JAMA.* 1989;262:931-4.
194. Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, et al. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2003;7(3):154-67.
195. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12(2):186-92.
196. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):340-5.
197. Group. FIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. . *N Engl J Med.* ; 2007.
198. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and

- precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374(9686):301-14.
199. Hariri S, Markowitz LE, Dunne EF, et al. Population impact of HPV vaccines: summary of early evidence. *J Adolesc Health*. 2013;53(6):679-82.
 200. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:f2032.
 201. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-05):1-30.
 202. Ronco G, Meijer CJ, Segnan N, et al. HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer - Authors' reply. *Lancet*. 2014;383(9925):1295.
 203. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711-23.
 204. Petrosky D, Bocchini J, Hariri S. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR* 2015;64(11):300-4.
 205. Heirweijer E, Leval A, Ploner A, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. . *JAMA*. 2014;311(6):597-603.
 206. Wright TC, Jr., Kuhn L. Alternative approaches to cervical cancer screening for developing countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(2):197-208.
 207. Suba EJ, Murphy SK, Donnelly AD, et al. Systems analysis of real-world obstacles to successful cervical cancer prevention in developing countries. *Am J Public Health*. 2006;96(3):480-7.
 208. Benoit AG, Krepart GV, Lotocki RJ. Results of prior cytologic screening in patients with a diagnosis of Stage I carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(5):690-4.

209. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, et al. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol.* 1991;35(1):8-14.
210. Renshaw AA. Measuring sensitivity in gynecologic cytology: a review. *Cancer.* 2002;96(4):210-7.
211. Brewster WR, Hubbell FA, Largent J, et al. Feasibility of management of high-grade cervical lesions in a single visit: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(17):2182-7.
212. Zimbabwe/JHPIEGO Uo. Cervical Cancer Project Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: test qualities in a primary-care setting. *Lancet.* 1999;353:869-73.
213. Denny L, Kuhn L, Pollack A, et al. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. *Cancer.* 2000;89(4):826-33.
214. Wright TC, Jr., Denny L, Kuhn L, et al. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA.* 2000;283(1):81-6.
215. Denny L, Kuhn L, Pollack A, et al. Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance. *Cancer.* 2002;94(6):1699-707.
216. Cronje HS, Parham GP, Cooreman BF, et al. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia in a developing country. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):395-400.
217. Sankaranarayanan R, Thara S, Sharma A, et al. Accuracy of conventional cytology: results from a multicentre screening study in India. *J Med Screen.* 2004;11(2):77-84.
218. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995;141(7):680-9.
219. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):810-9.
220. Suba EJ, Raab SS. Cervical cancer screening in developing countries. *JAMA.* 2001;286(24):3079-81.

221. Suba EJ, Raab SS. Lessons learned from successful Papanicolaou cytology cervical cancer prevention in the Socialist Republic of Vietnam. *Diagn Cytopathol.* 2012;40(4):355-66.
222. Hassan N. The CerviCUSCO Project. *ASC Bulletin.* 2010;47:154–6.
223. Blumenthal PD, Lauterbach M, Sellors JW, et al. Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89 Suppl 2:S30-7.
224. 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.
225. Jeronimo J, Schiffman M. Colposcopy at a crossroads. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(2):349-53.
226. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer.* 2004;110(6):907-13.
227. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin AMERICAN Screening) study. *J Med Screen.* 2005;12(3):142-9.
228. 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.
229. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(4):516-42.
230. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189-97.
231. Pathak N, Dodds J, Zamora J, et al. Accuracy of urinary human papillomavirus testing for presence of cervical HPV: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g5264.

232. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):178-82.
233. Moyer VA, Force USPST. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;156(12):880-91, W312.
234. Bulletins—Gynecology. CoP. ACOG practice bulletin number 131: screening for cervical cancer.: *Obstet Gynecol.*; 2012.
235. Sawaya GF, Kulasingam S, Denberg TD, et al. Cervical Cancer Screening in Average-Risk Women: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2015;162(12):851-9.
236. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *CMAJ.* 2000;163(5):503-8.
237. WHO. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. . World Health Organization; 2002.
238. Patnick J. Cervical cancer screening in England. *Eur J Cancer.* 2000;36(17):2205-8.
239. van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E, Patnick J, et al. Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer.* 2000;36(17):2177-88.
240. AB. M. Cervical cancer screening programmes. Managerial guidelines.: World Health Organization Geneva,; 1992.
241. Ponten J, Adami HO, Bergstrom R, et al. Strategies for global control of cervical cancer. *Int J Cancer.* 1995;60(1):1-26.
242. I. S. Methodology for the Re-Organization of the Cervical Cancer Programme in Chile. . *In Preparation.* 2002.
243. Kirwan PH, Smith IR, Naftalin NJ. A study of cryosurgery and the CO2 laser in treatment of carcinoma in situ (CIN III) of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1985;22(2):195-200.

244. Kwikkel HJ, Helmerhorst TJ, Bezemer PD, et al. Laser or cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia: a randomized study to compare efficacy and side effects. *Gynecol Oncol.* 1985;22(1):23-31.
245. Berget A, Andreasson B, Bock JE, et al. Outpatient treatment of cervical intra-epithelial neoplasia. The CO2 laser versus cryotherapy, a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66(6):531-6.
246. Berget A, Andreasson B, Bock JE. Laser and cryo surgery for cervical intraepithelial neoplasia. A randomized trial with longterm follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(3):231-5.
247. Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, et al. Prospective randomized trial of LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1994;52(2):175-9.
248. 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.
249. Coleman D, Day N, Douglas G, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer.* 1993;29A Suppl 4:S1-38.
250. IARC. Evaluation and Monitoring of screening programmes. ENCR, Europe Against Cancer.; 2000.
251. R. R, In: Rock J, Thompson J. Cervical cancer precursors and their management. . 1997.
252. Hatch K, Hacker F. Intraepithelial disease of the cervix, vagina and vulva. 12th ed. Hong Kong: Williams and Wilkins; ed. In: Berek JS AE, Hillard PA, , editor1996.
253. Herbst A, In: Mishell D, Stenchever M, et al. Intraepithelial neoplasia of the cervix : etiology, screening, diagnostic techniques and management. . 1997.
254. Coppleson M, Atkinson K, Dalrymple J. Cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia: clinical features and review of management, colposcopy : a scientific and practical approach to cervix, vagina and vulva in health and diseases. Thomas Spring field;; 1986.
255. Krebs H. Premalignant lesions of the cervix.: Philadelphia: WB Saunders; 2000.

256. Charles EH, Savage EW, Hacker N, et al. Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1981;12(1):83-8.
257. Boonstra H, Aalders JG, Koudstaal J, et al. Minimum extension and appropriate topographic position of tissue destruction for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1990;75(2):227-31.
258. Campion Michael J. Preinvasive disease. . 1984:173-80.
259. Sellors J, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia by cryotherapy. Published by International Agency for Research On Cancer,; 2003.
260. Mariategui J, Santos C, Taxa L, et al. Comparison of depth of necrosis achieved by CO₂- and N₂O-cryotherapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(1):24-6.
261. Gynecologists. ACoOa. ACOG Practice Bulletin number 66, September 2005. Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol.*; 2005. Contract No.: 66.
262. J. CM. Preinvasive disease. 2005.
263. 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.
264. Sellors J, Sankaranarayanan R. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia by cryotherapy. IARC; 2003.
265. Bellina J, Bandieramonte G. Applications in gynecology, principles and practice of gynecologic laser surgery. . New York: Plenum Publishing Corporation;; 1984.
266. Baliga S. Principles and practice of colposcopy.
267. Cecil Wright V. Laser vaporization of the cervix for the management of cervical intraepithelial neoplasia. In: Baggish MS; 1985.
268. Byrne P, Nawa G, Woodman C. Premalignant lesions of the lower genital tract, chapter 20.: In: John Studd,; 1987.
269. Loobuyck HA, Duncan ID. Destruction of CIN 1 and 2 with the Semm cold coagulator: 13 years' experience with a see-and-treat policy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(5):465-8.
270. Semm K. [A new instrument for cold coagulation of benign cervix erosions]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1966;26(5):657-63.

271. Haddad N, Hussein I, Blessing K, et al. Tissue destruction following cold coagulation of the cervix. *J Gynecol Surg* 2009;4(1):23-7.
272. Creasman W, In: DiSaia P, Creasman W. Preinvasive disease of the cervix. 7th ed. ed. Clinical gynaecologic oncology, editor: Mosby Elsevier publishers, Philadelphia; 2007.
273. Bjork S, Hagstrom HG. [Of what significance is abnormal result of smear test? Anxiety because of insufficient information in connection with abnormal result of cervical smear test]. *Lakartidningen*. 2001;98(23):2796-800.
274. Jones MH, Singer A, Jenkins D. The mildly abnormal cervical smear: patient anxiety and choice of management. *J R Soc Med*. 1996;89(5):257-60.
275. Wilkinson C, Jones JM, McBride J. Anxiety caused by abnormal result of cervical smear test: a controlled trial. *BMJ*. 1990;300(6722):440.
276. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG. Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1992;79(1):105-10.
277. Kaufman RH, Irwin JF. The cryosurgical therapy of cervical intraepithelial neoplasia. III. Continuing follow-up. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131(4):381-8.
278. Hatch KD, Shingleton HM, Austin JM, Jr., et al. Cryosurgery of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1981;57(6):692-8.
279. Gynecologists FACoOa, . Technical Bulletin,. 1993;183.
280. Ferenczy A, Choukroun D, Arseneau J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. *Obstet Gynecol*. 1996;87(3):332-7.
281. Chappatte OA, Byrne DL, Raju KS, et al. Histological differences between colposcopic-directed biopsy and loop excision of the transformation zone (LETZ): a cause for concern. *Gynecol Oncol*. 1991;43(1):46-50.
282. Baggish MS. A comparison between laser excisional conization and laser vaporization for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(1):39-44.
283. Larsson G, Gullberg B, Grundsell H. A comparison of complications of laser and cold knife conization. *Obstet Gynecol*. 1983;62(2):213-7.

284. Luesley DM, McCrum A, Terry PB, et al. Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92(2):158-64.
285. Garcia F, Hatch K, Berek J. Intraepithelial disease of the cervix, vagina and vulva,. 2015.
286. Demopoulos RI, Horowitz LF, Vamvakas EC. Endocervical gland involvement by cervical intraepithelial neoplasia grade III. Predictive value for residual and/or recurrent disease. *Cancer.* 1991;68(9):1932-6.
287. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 1):276-82.
288. Mathevet P, Chemali E, Roy M, et al. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;106(2):214-8.
289. Herzog TJ, Williams S, Adler LM, et al. Potential of cervical electrosurgical excision procedure for diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1995;57(3):286-93.
290. Wright TC, Jr., Richart RM. Loop excision of the uterine cervix. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1995;7(1):30-4.
291. Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone. *Clin Obstet Gynecol.* 1995;38(3):622-39.
292. Haffenden DK, Bigrigg A, Codling BW, et al. Pregnancy following large loop excision of the transformation zone. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(11):1059-60.
293. Blomfield PI, Buxton J, Dunn J, et al. Pregnancy outcome after large loop excision of the cervical transformation zone. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(3):620-5.
294. Wright VC, Riopelle MA, Rubinstein E, et al. CO2 laser and cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1984;125:1-36.
295. HW. Jr. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia. 1990;33(4):826-36.
296. Bostofte E, Berget A, Falck Larsen J, et al. Conization by carbon dioxide laser or cold knife in the treatment of cervical intra-epithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(3):199-202.

297. Connor JP. Noninvasive cervical cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998;25(2):331-42.
298. Palan PR, Chang CJ, Mikhail MS, et al. Plasma concentrations of micronutrients during a nine-month clinical trial of beta-carotene in women with precursor cervical cancer lesions. *Nutr Cancer.* 1998;30(1):46-52.
299. MI. S. The management of cervical intraepithelial neoplasia. Blackwell; New York; 2006.
300. Sawaya GF. Cervical cancer screening in women over 65. CON: Reasons for uncertainty. *Gynecol Oncol.* 2016;142(3):383-4.
301. Teguede I, Traore Y, Mounkoro N, et al. Dépistage du cancer du col utérin au Mali : huit années d'expérience et perspectives. *Journal de la SAGO.* 2008;9(2):16 - 21.
302. Sankaranarayanan R, Esmey PO, Rajkumar R, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2007;370(9585):398-406.
303. Denny L, Kuhn L, De Souza M, et al. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(17):2173-81.
304. Cronje HS, Cooreman BF, Beyer E, et al. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72(2):151-7.
305. Millogo FT, Akotiong M, Lankoande J. [Cervix cancer screening in a health district (Burkina Faso) by voluntary biopsies after the application of acetic acid and lugol]. *Bull Soc Pathol Exot.* 2004;97(2):135-8.
306. Adjahoto I.O., Komongui D.G., et Perrin R.X. Etude de faisabilité du dépistage du cancer du col de l'utérus par l'inspection visuelle à l'acide acétique puis au lugol, à propos de 565 femmes dépistées à l'hôpital de la mère et de l'enfant Lagune (HOMEL) de Cotonou. Thèse de Médecine 2003.
307. Horo A, Jaquet A, Ekouevi DK, et al. Cervical cancer screening by visual inspection in Cote d'Ivoire, operational and clinical aspects according to HIV status. *BMC Public Health.* 2012;12:237.
308. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol.* 1989;130(3):486-96.

309. Parazzini F, Chatenoud L, La Vecchia C, et al. Determinants of risk of invasive cervical cancer in young women. *Br J Cancer*. 1998;77(5):838-41.
310. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*. 2002;89(2):191-9.
311. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2148-53.

9. FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Cissoko

Prénom : Cheick Hamalla

Titre : Epidémiologie et prise en charge des lésions pré cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dans la commun VI du District de Bamako.

Ville de soutenance : Bamako

Année universitaire : 2018-2019

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque FMOS

Secteur d'intérêt : Gynécologie, Oncologie, Santé publique

Résumé : Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive à visée analytique 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 ; dont l'objectif était d'évaluer la prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses dans le district de Bamako.

Méthode : L'étude porte sur les données 19 827 femmes de la commune VI du district de Bamako dépistées pour le cancer du col utérin. 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 35 ans. La prévalence des lésions précancéreuses était de 3,2% et celle de lésions cancéreuses de 1,2%. 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.

10. SERMENT D'HYPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes condisciples si j'y manque.

Je le Jure!