

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°/.... /.... /

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

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

Par :

M. Bassirou DIALLO

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

Jury

Président : Pr. Cheick B TRAORE

Membres : Pr. Kassoum KAYENTAO

Co-directeur : Dr. Diakaridia KONE

Directeur : Pr. Ibrahima TEGUETE

DÉDICACES

Au nom d'ALLAH, le Tout Miséricordieux, le très Miséricordieux.

Je rends grâce à ALLAH :

Le Tout puissant, le Clément, le Miséricordieux, l'Omniscient, l'Omnipotent, celui qui n'a jamais engendré et n'a pas été engendré non plus , celui qui par sa providence gouverne les cieux et la terre

YaAllah ;YaAwwal ; Ya Aziz

A son prophète(PSL) : L'envoyer du Maitre absolu à l'univers entier ; J'implore le très Miséricordieux pour qu'il répande salut et bénédiction sur vous, votre famille et tous ceux qui vous suivrons dans le droit chemin et que vous soyez notre intercesseur le jour de la rétribution.

Je dédie ce travail :

A mes deux parents : Mr DIALLO Hamidou et Mme DIALLO hawaBAH Aucun mot de ce monde ne saurait exprimer l'immense amour et fierté que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous dois à vie pour les efforts et sacrifices consentis pour mon épanouissement et mon bien-être.

A toi papa : Quoi de mieux que d'être à mes cotes en ce jour mémorable ? Mais je sens ta présence malgré la distance.

Papa, tu es l'une des personnes que j'aime le plus dans ce monde, grâce à toi je n'ai manqué de rien.

Nul père n'a été aussi fier de ses enfants que toi ; tu as toujours été là pour moi, je te dois tout y compris ma vie.

Grâce à toi j'ai été, par toi vis aujourd'hui et pour toi je continuerais à me battre demain. Ce travail en même temps que la réalisation de mon rêve est aussi la réalisation du tien, l'accomplissement de toute une vie de souffrance et de travail que tu as endossé pendant des années sans jamais te décourager ni te plaindre pour nous, reçois le comme le fruit de tous tes efforts.

A toi maman : La seule personne au monde à nous aimer plus que nous même ne nous aimons ; tout le monde devrait prier Dieu pour avoir une maman telle que toi. Maman tu es la première à se lever et la dernière à se coucher, tu as toujours donné le meilleur de toi pour que tes enfants soient épanouis dans l'union, la solidarité et la fraternité.

Maman me voici médecin, ceci grâce à tous tes efforts, à ton éducation souple quand il le fallait et dur quand il le fallait.

Merci maman d'avoir suivi mon évolution jusqu'à ce jour et pour toujours ; puisse ce travail être le couronnement de tes efforts.

Papa et maman en ce jour mémorable l'occasion me sied pour vous présenter mes excuses pour les impertinences, erreurs et fautes que j'ai dû commettre par inadvertance.

A mes frères et sœurs : Mamadou, Mourtada, Aminata, Mamoudou, Ibrahim, Aissata, Abou, Mariam et Ifra...comme un seul homme nous avons surmonté toutes les barrières ; tout l'or et l'argent du monde ne sauraient récompenser votre amour et soutien à mon égard.

Je prie le Tout puissant pour que règne toujours l'union sacrée et la solidarité prônée par papa et maman.

Puisse Allah vous protéger du mal et vous procure santé et longévité dans une vie de réussite et de bonheur ; Amin !

A mon tuteur Abdoulaye MAIGA et famille : Je me réserve de tout commentaire au risque de minorer vos bienfaits ; seul le Tout puissant peut vous récompenser ; aucun mot, fait ou geste ne saurait le faire ; cher papa Abdoulaye juste te dire “merci et merci”

A ma fiancée : Je remercie le Tout puissant d'avoir croiser ton chemin. Merci pour le soutien, puisse Allah nous unis et nous accordés une longue vie dans son adoration et nous unir dans son JANAT FIRDAUSS ; Alahoumaamin !

A la grande famille de sanpédro (RCI) et du village (Gavinané/Nioro du sahel) : Après tant de prière et des bénédictions de votre part voilà que ce jour est arrivé, je n'ai rien qu'à dire merci(On jarama) !

A mes frères, sœurs et amis : Moussa SIDIBE ,Adama COULIBALY, Souleymane SANOGO, Mamourou COULIBALY, Hourai DIALLO, Awa DIALLO, Fatouma KANTE Dr KEITA Sory I , Mme SEIBA Fatoumata DIALLO. Veuillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre amitié indéfectible, votre tolérance et vos encouragements dans l'amour et la parfaite cohésion. Merci pour votre amitié fraternelle ; vous avez toujours été là dans les moments de joie et de peine pour m'écouter, m'assister et m'aider sans calcul.

Que Dieu dans sa miséricorde vous donne longévité, santé, joie, bonheur et que notre amitié reste à jamais.

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

A tout ce dont j'ai oublié de mentionner le nom, sachez que cela n'est nullement volontaire de ma part, que Dieu vous bénisse tous et vous paie de la franchise de vos actions, de l'amour que vous avez à l'endroit de ma modeste personne

REMERCIEMENTS

A tous mes maîtres de la Faculté de Médecine et d'Odonto- stomatologie de Bamako. Pour la qualité des enseignements que vous nous avez prodigués tout au long de notre formation. Hommages respectueux.

A mon maître et encadreur : Professeur Ibrahima TEGUETE

Louange au Tout puissant de m'avoir donné la chance d'être formé par une personne exceptionnelle comme vous.

Chers maîtres, merci pour la formation de qualité ; vous avez été humanistes sans être complaisants et rigoureux sans être méchants.

Merci pour le soutien, la compréhension, le bonheur au quotidien ; votre largesse d'esprit et vos capacités d'écoute ne m'ont jamais laissé indifférent. Percevez à travers ces quelques lignes, l'expression de ma profonde affection et mon éternelle gratitude. Puisse Dieu vous prêter longue vie, vous apporter davantage de bonheur, qu'il vous bénisse ainsi que votre famille ; et je ne sois pas ingrat envers vous. Amin!

A mes maîtres du service de gynécologie et obstétrique CHU-GT : Professeur MOUNKORO N, Professeur TRAORE Y, Dr FANE S, Dr SANOGO S A, Dr BOCOUM A,

A mes aînés, collègues et cadets :

Dr SIDY T, Dr SANOGO S, Dr KODIO A, Dr THERA F, BRUNO K, OUMAR T, MADI K, ANDRE K, SAMAKE A, et les DES qui ont croisés mon chemin dans le service.

Aux sage-femmes, aides de bloc opératoire, infirmières et manœuvres du service de Gynéco-obstétrique CHU-GT : Merci d'avoir rendu mon séjour et ma formation agréables, merci spécial à la major et la sage-femme maitresse

A tout le personnel du CS Réf de la Commune IV et, particulièrement les sages-femmes et aides-soignantes participant aux travaux de dépistage.

Aux associations estudiantines comme : Jeunesse TabitalPulaaku-FMOS, l'Union des Étudiants Maliens de l'Extérieur...

A tous ceux et toutes celles qui de près ou loin ont contribué à la réalisation de ce travail : Je veux citer par-là Dr KONE Diakaridia, Fatoumata K TOUNKARA , Ismaël W KEITA et DIAWARA Boulaye...

A toutes les femmes participant au dépistage, Nous espérons que ce travail pourrait participer à l'amélioration et la prise en charge de votre état de santé.
Sincères remerciements.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Professeur Cheick Bougadari TRAORE

- ❖ **Professeur titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques à la FMOS**
- ❖ **Chef du département d'enseignement et de recherche (D.E.R) des sciences fondamentales à la FMOS de l'USTTB**
- ❖ **Chef du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques au C.H.U du Point G Chercheur et praticien au C.H.U du Point G**
- ❖ **Collaborateur du projet de dépistage de cancer du col de l'utérus et du registre national des cancer.**

Honorable maitre,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de ce travail malgré vos multiples occupations. Nous avons été touchés par votre simplicité et votre abord facile. Votre compétence, votre rigueur scientifique, votre humanisme et la clarté de votre enseignement font de vous un maitre exemplaire et respecté de tout le monde.

Veillez recevoir ici cher maitre, l'expression de notre reconnaissance et nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Professeur KASSOUM KAYENTA

- ❖ **Maitre de recherche en Biostatistique et santé publique**
- ❖ **Responsable adjoint de l'unité paludisme et grossesse de MRTC**
- ❖ **Enseignant-Chercheur**

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant, malgré vos multiples occupations de juger ce travail qui nous est agréable de soumettre à votre appréciation. Veuillez agréer cher maître l'expression de notre profonde gratitude

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THÈSE

DrDiakaridia KONE

- ❖ **Gynécologue et obstétricien**
- ❖ **Chef du service de Gynécologie et Obstétrique du centre de santé de référence de la commune I du district de Bamako,**
- ❖ **Ancien chef du service de Gynécologie et Obstétrique du centre de santé de référence de la commune IV,**
- ❖ **Membre de la SO.MA.GO**

Cher Maître,

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de nous guider tout au long de sa réalisation.

Nous sommes fiers d'avoir appris à vos côtés.

Soyez rassuré ici cher maitre de notre profonde et sincère reconnaissance

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THÈSE

Pr Ibrahima TEGUETE

- ❖ **Maître de conférences Agrégé en Gynécologie Obstétrique à la FMOS.**
- ❖ **Gynécologue Obstétricien, praticien hospitalier et chercheur au CHU Gabriel Touré**
- ❖ **Collaborateur du projet de dépistage du cancer du col utérin au Mali**
- ❖ **Secrétaire Général de la SAGO (société africaine de gynécologie – obstétrique)**

Cher Maître,

Nous vous sommes redevables de l'aboutissement de ce travail. Vous l'avez éclairé par votre savoir et votre rigueur scientifique. Personnage mythique et charismatique de notre faculté, homme de sciences insatiable et méticuleux, respecté des étudiants et encensé par ses pairs, permettez-nous de vous exprimer ici, cher maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance. Que Dieu vous donne une longue vie et vous comble de vos bienfaits.

TABLE DES MATIÈRES

<i>DÉDICACES</i>	<i>I</i>
<i>REMERCIEMENTS</i>	<i>V</i>
<i>LISTE DES FIGURES</i>	<i>XIII</i>
<i>LISTE DES TABLEAUX</i>	<i>XV</i>
<i>LISTE DES ABRÉVIATIONS</i>	<i>XVI</i>
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	3
2.1. Objectif principal :.....	3
2.1.1. Objectifs spécifiques :	3
3. GÉNÉRALITÉS	4
3.1. Anatomie du col de l'utérus :.....	4
3.2. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus :	3
3.2.1. Les human papillomavirus :	4
3.2.2. Cofacteurs de risque du cancer du col de l'utérus :	15
3.3. Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin:.....	23
3.3.1. Évolution de la terminologie des lésions précancéreuses:.....	23
3.3.2. Cytopathologie des lésions précancéreuses et cancéreuses :	27
3.3.3. Critères diagnostic des lésions précancéreuses:.....	28
3.3.4. Utilité des biomarqueurs pour le diagnostic des lésions intraépithéliale du col utérin :.....	31
3.3.5. Les précurseurs d'adénocarcinome :	39
3.3.6. Cancer invasif du col utérin :.....	40
3.3.7. Diagnostic différentiel:.....	41
3.4. Prévention du cancer du col de l'utérus :	41
3.4.1. Programme de prévention du cancer du col de l'utérus :	42
3.4.2. Prévention primaire :.....	55
3.4.3. Prévention secondaire :.....	57
3.4.3.1. Le dépistage du cancer du col de l'utérus :	57
3.4.3.2. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :	66
❖ Technique de destruction local pour le traitement des lésions précancéreuses :.....	66
4. MÉTHODOLOGIE	81
4.1. Cadre d'étude:.....	81
4.2. Type et période d'études :.....	83
4.3. Population d'études :	84
4.3.1. Critères d'inclusion :.....	84
4.3.2. Critères de non inclusion :	84
4.4. Organisation des activités de dépistage du cancer du col utérin :	85
4.4.1. Déroulement du dépistage dans les centres :	85
4.4.2. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :.....	86
4.4.2.1. Suivi des patientes :	87

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

4.5.	Collecte des données :.....	87
4.6.	Assurance qualité :.....	89
❖	Définition opératoire :.....	89
4.7.	Analyses statistiques :.....	90
5.	RÉSULTATS	92
5.1.	Description générale :	92
5.2.	Profil des femmes dépistées :	92
5.3.	Dépistage du cancer du col utérin:	97
5.3.1.	Nombre annuel de femmes dépistées :.....	97
5.3.2.	Dépistage par les tests visuels:	97
5.3.3.	Anatomie pathologique :.....	98
5.3.4.	Âge moyen selon le type de lésion :.....	99
5.3.5.	Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge :.....	99
5.3.6.	Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité :	100
5.3.7.	Facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :.....	101
5.3.8.	Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :.....	102
5.4.	Couverture en dépistage :	104
6.	DISCUSSION	106
7.	RECOMMANDATIONS	109
8.	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	111
9.	FICHE SIGNALÉTIQUE	135
10.	SERMENT D'HYPPOCRATE	137

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Photographie d'un col utérin adulte.....	4
Figure 2 : Exocol normal.....	6
Figure 3 : Atrophie de l'exocol.....	7
Figure 4 : Endocol normal.....	7
Figure 5 : Glandes endocervicales.....	2
Figure 6 : Grappes de tunnel.....	2
Figure 7 : La jonction squamo-cylindrique.....	2
Figure 8 : Vestiges de Müleriens.....	2
Figure 9 : Physiologie de la métaplasie malpighienne.....	2
Figure 10 : Cellules de réserves.....	4
Figure 11 : Organisation du génome d'HPV16 et fonction des protéines.....	6
Figure 12 : Élimination, persistance et progression des infections avec les types d'HPV oncogènes.....	11
Figure 13 : Risque de progression de l'infection à HPV selon le type.....	14
Figure 14 : Modifications de la terminologie des lésions cervicales.....	23
Figure 15 : Lésion intraépithéliale de bas grade.....	29
Figure 16 : Lésion intraépithéliale de haut grade.....	31
Figure 17 : Biomarqueur de la CIN.....	34
Figure 18 : Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine de la CIN.....	35
Figure 19 : Une approche stratégique de la prévention du cancer du col utérin.....	46
Figure 20 : Diagramme de référence clinique pour l'interprétation des résultats de l'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA).....	61
Figure 21 : Diagramme référence clinique pour l'interprétation des résultats de l'inspection visuelle à l'iode de Lugol (IVL).....	62
Figure 22 : Type cône.....	73
Figure 23 : La résection à l'anse diathermique.....	74
Figure 24 : Conisation au bistouri froid.....	77
Figure 25 : Cicatrisation après vaporisation au laser.....	80
Figure 26 : Cicatrisation de la conisation au bistouri froid.....	80
Figure 27 : Carte sanitaire de la commune IV du District de Bamako.....	82
Figure 28 : Répartition des femmes dépistées selon les tranches d'âge.....	92
Figure 29 : Répartition des femmes dépistées selon les années de naissance.....	93
Figure 30 : Répartition des femmes dépistées selon l'utilisation des méthodes contraceptives.....	93
Figure 31 : Répartition des femmes selon la situation matrimoniale.....	94
Figure 32 : Relation entre l'âge et le régime matrimonial des femmes dépistées pour le cancer du col utérin.....	94
Figure 33 : Répartition des femmes selon le mode d'admission.....	95
Figure 34 : Répartition des femmes dépistées selon la gestité.....	96

Figure 35 : Relation entre la gestité et l'âge.	96
Figure 36 : Nombre annuel de femmes dépistées provenant de la commune IV.	97
Figure 37 : Âge moyen des femmes avec lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.	99
Figure 38 : Relation entre l'âge et la fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.	100
Figure 39 : Relation entre la gestité et les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.	100
Figure 40 : Traitement des lésions précancéreuses et cancéreuses selon le type de lésion.	103
Figure 41 : Couverture en dépistage du cancer du col de l'utérus dans la commune IV du District de Bamako.	105

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principaux génotypes du HPV et maladies associées.	5
Tableau 2: ORF et fonction des protéines d'HPV16.	7
Tableau 3: Données probantes sur l'effet de divers facteurs de risque établis et présumés du cancer du col de l'utérus et difficultés méthodologiques associées.	16
Tableau 4: Interprétation des frottis cytologiques selon le système de classification de Bethesda 2014.	27
Tableau 5 : Forces et limites des programmes verticaux et intégrés.	53
Tableau 6 : Aperçu des différentes modalités de dépistage du cancer du col utérin [257].	57
Tableau 7 : Méta-analyses de la cytologie comme outil de dépistage du cancer du col utérin [257].	59
Tableau 8 : Méta-analyses publiées d'études analysant l'IVA comme outil de dépistage [257].	63
Tableau 9 : Données de méta-analyses publiées évaluant le test HPV dans le dépistage du cancer du col utérin [257].	65
Tableau 10 : Complications de la conisation par couteau froid chez 5 234 patients (Graz, 1958–1984)	78
Tableau 11 : Traitement des complications hémorragiques (Graz, 1981-1984)	78
Tableau 12: Définition des variables étudiées	88
Tableau 13 : Résultats du test IVA	98
Tableau 14 : Résultats du test IVL.	98
Tableau 15 : Résultats de l'histologie.	98
Tableau 16 : Facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.	101
Tableau 17 : Répartition des lésions selon le mode de traitement réalisé.	102
Tableau 18 : Couverture en dépistage par aire de santé.	104

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACCP	: Alliance pour la Prévention du Cancer du Col Utérin
ADN	: Adénosine désoxyribonucléique
ARN	: acide ribonucléique
ASCCP	: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASC-H	: Atypical squamous cell evocating high grade lesion (Atypie malpighienne ne pouvant pas exclure une lésion de haut grade)
ASC-US	: Atypical squamous cells of undetermined significance
ATP	: Adenosine triphosphate
BVP	: Bovin Papilloma- virus
CAP-ASCCP-LAST	: College American Pathologists- American Society for Colposcopy and Cervical Pathology- Lower Anogenital Squamous Terminology
CDK	: kinase dépendant de cycline
CGIN	: Carcinoma Glandular intra-neoplasia
CIN	: Carcinoma intra-épithéliale neoplasia
CIRC	: Centre international de recherche sur le cancer
CIS	: Carcinome in situ
CKC	: Conization knife Cold
CO2	: Dioxyde de carbone
CSCOM	: Centre de santé communautaire
CSREF	: Centre de Santé de référence,
CSS	: Squamo-Cells-Carcinoma
DTC	: Directeur technique du centre
EGF	: Epidermal Growth Factor
FIGO	: Fédération internationale de gynécologie et obstétrique
GAVI	: Global Vaccine Alliance International
H & E	: Hématoxyline et Eosine

HIV	: virus immunodéficience humain
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HPV	: Human Pappilloma Virus
HSIL	: High grade Squamous Intra-epithelia Lesion
HSV	: <i>Herpes-simplex-virus</i>
IC	: Intervalle de confiance
IST	: Infection sexuellement transmissible
IVA	: Inspection visuelle à l'acide acétique
IVL	: inspection visuelle au lugol
JSC	: Jonction Squamo-Cylindrique
LAST	: Lower Anogenital Squamous Terminology
LCR	: liquidecéphalo-rachidien
LEEP	: loopelectrosurgical excision procedure
LIE	: Lésion intraépithéliale
LIEBG	: lésion intra épithiliale de bas grade
LIEHG	: Lésion intra épithéliale de haut grade
LSIL	: Low grade squamousintra-epithelialelesion
MCM	: maintenance du mini-chromosome
MYB	: Myeloblastosis
MYBL	: Myeloblastosis Viral Oncogene Homolog (Avian)-Like
NCR	: the noncoding region
NO2	: Dioxydenitreux
OMS	: organisation mondiale de la santé
OR	: Odds Ratio
ORF	: Open reading frame (cadre lecture ouvert)
PCR	: Polymerasechainreaction
PDGF	: Platelet-derivedgrowth factor (facteur de croissance dérivé de plaquettes)

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

PDZ	: Proteindomain
PH	: Potentiel Hydrogène
pRB	: protéineRétinoblasttome
PVs	: papillomavirus
RAD	: Résection à l'anse diathermique
RR	: Risque Relatif
RR	: Risque Relatif
SAS	: Statisticalanalysis system
TNHSP	: Tamil Nadu HealthSystems Project (Projet sur les systèmes de santé du Tamil Nadu)
URR	: upstream regulatory region

1. INTRODUCTION

À l'échelle mondiale, 569 847 nouveaux cas de cancer du col utérin et 311 665 décès dus au cancer du col utérin sont survenus en 2018, classant le cancer du col de l'utérus parmi les 10 principaux cancers en termes d'incidence et de mortalité au monde (GLOBOCAN 2018). Le taux d'incidence standardisé selon l'âge du cancer du col utérin est plus faible dans les pays développés, soit 5 pour 100 000 comparé à 8 pour 100 000 dans les pays en développement [1]. De plus, le taux de décès standardisé du cancer du col utérin est également plus faible dans les pays développés, soit 2,2 pour 100 000 comparé à 4,3 pour 100 000 dans les pays en développement [1]. En fait, les données de surveillance sur la survie du cancer dans le monde montrent de grandes variations entre les pays et ont été utilisées pour mesurer l'efficacité des systèmes de santé en matière de prévention, de contrôle et de traitement du cancer [2]. Par exemple, une analyse systématique du cancer du sein et du cancer du col utérin dans 187 pays entre 1980 et 2010 a rapporté que les pays développés dotés de programmes complets de dépistage du cancer ont enregistré une baisse considérable d'incidence et de mortalité par cancer du col utérin, alors que de nombreux pays en développement en Afrique subsaharienne ont connu une recrudescence de nouveaux cas [3]. Même si des efforts sont en cours pour augmenter le nombre de vaccinations contre le virus du papillome humain (« human papillomavirus (HPV) » en anglais) dans la prévention primaire du cancer du col utérin, la détection précoce des lésions précancéreuses du col utérin par le dépistage reste une intervention essentielle des services de santé pour réduire l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin, en particulier dans les environnements à faibles ressources où la couverture vaccinale contre HPV est faible [3]. Comparés aux pays en développement où la couverture vaccinale et les programmes de dépistage du cancer du col utérin sont insuffisants, les pays

développés dotés de programmes de dépistage du cancer du col utérin bien organisés ont enregistré une réduction significative d'incidence et de mortalité du cancer du col utérin [4, 5]. En effet, depuis l'introduction du test de cytologie du frottis de Papanicolaou dans les années 1950 et 1960, l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin ont diminué aux États-Unis avec des programmes de dépistage organisé du cancer du col utérin et des taux de couverture en dépistage de 83% [6]. Cependant, le cancer du col utérin reste un lourd fardeau dans les pays en développement où les taux de dépistage du cancer du col utérin sont actuellement faibles, allant de 6 à 8% [7]. Ces différences dans les taux de dépistage et de couverture vaccinale contre l'HPV pourraient expliquer les différences d'incidence et de mortalité associées au cancer du col de l'utérus dans différentes régions du monde.

Depuis 2001, le Mali a mis en place un programme de dépistage du cancer du col utérin. Malheureusement, en 2010 la couverture en dépistage du cancer du col utérin était moins de 15%. C'est ainsi que le ministère de la santé a élaboré et mis en œuvre un programme d'amélioration de la couverture en dépistage. Ce programme a débuté en partenariat avec l'amicale des femmes d'Orange Mali sur financement de la fondation d'Orange. Ce programme a pour objectif d'atteindre une couverture de 70% des femmes ciblées par le dépistage sur une durée de 3 ans et offre le dépistage gratuit tous les vendredis et samedis dans les structures qui pratiquent le dépistage en routine d'où le nom de « Week-end 70 ». La première phase de programme couvrant la période de juillet 2016 au 31 décembre 2017 est terminée. Le présent document rapporte l'expérience du centre de santé de référence de la commune IV en matière de dépistage du cancer du col utérin pour la période de 2010 à 2017.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif principal :

Spécifier le profil épidémiologique des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin durant la période de janvier 2010 au 31 décembre de 2017 en commune IV du District de Bamako.

2.1.1. Objectifs spécifiques :

1. Déterminer la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du CSRéf de la commune IV du District de Bamako.
2. Identifier les facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses.
3. Faire un bilan de la prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses.
4. Déterminer la couverture en dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses.

3. GÉNÉRALITÉS

3.1. Anatomie du col de l'utérus :

Le terme col est dérivé du latin pour goulot « neck ». C'est l'extrémité inférieure de l'utérus et est divisé en deux parties. La partie inférieure (portio ou vaginale du col) s'étend dans le vagin et constitue la structure qui peut être visualisée après le placement du spéculum. La partie supérieure ou supravaginale du col s'étend de la fixation vaginale au segment utérin inférieur. Le col de l'utérus est orienté obliquement dans le vagin. Par conséquent, la partie postérieure du col utérin représente la majorité de la portion vaginale et représente la moitié du volume total du col utérin[8-10]. Lorsqu'il est examiné à travers le spéculum ouvert, le col de l'utérus se présente sous la forme d'une structure ovale surélevée à circulaire. En conséquence, les zones topographiques sur la surface cervicale sont classiquement identifiées à l'aide des numéros figurant sur la phase antérieure d'une montre (Figure n°1).

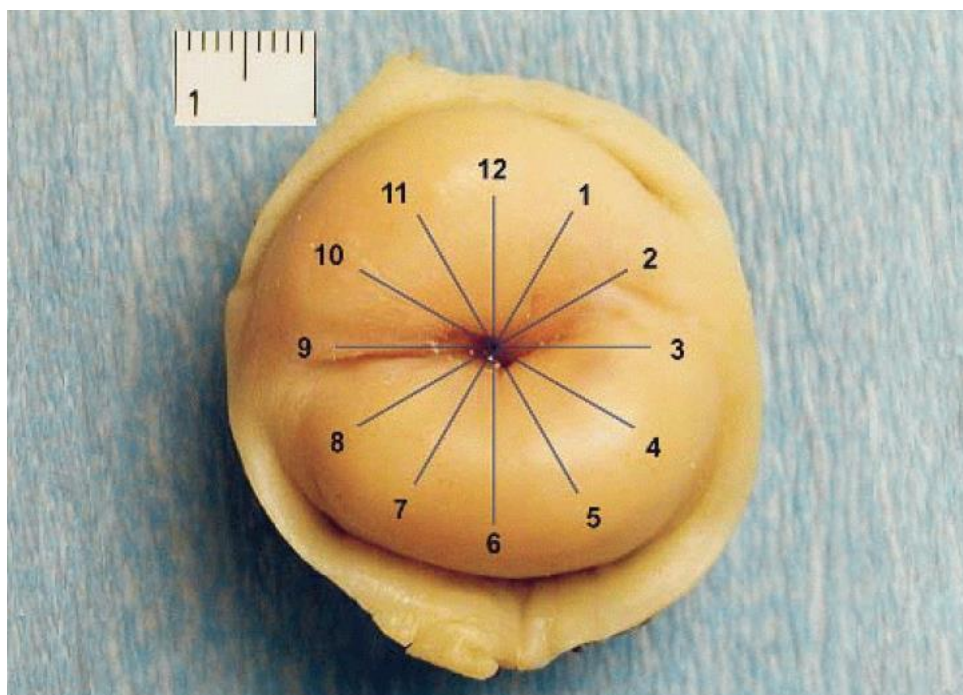


Figure 1 : Photographie d'un col utérin adulte.

Les cicatrices latérales sont indicatives d'accouchements vaginaux antérieurs. Par convention, l'identification du site de la lésion se fait par le numéro de cadran le plus proche.

Chez la patiente nullipare, le col utérin représente environ 50% de la taille utérine totale [10, 11]. Il mesure environ 3 cm de long et environ 2 cm de diamètre. L'orifice cervical externe situé au centre, ou au début du canal endocervical, est rond et mesure 3 à 5 mm de diamètre. Pendant la grossesse, le col utérin grossit en raison de la congestion vasculaire et de la prolifération des fibres élastiques et des cellules musculaires lisses. Après un accouchement par voie vaginale, l'orifice externe s'élargit en une fente horizontale avec des lignes étoilées pouvant être attribuées à des cicatrices de lacérations cervicales [9-11]. Le canal cervical mesure environ 3 cm de long et s'étend de l'orifice externe au segment inférieur de l'utérus ou l'isthme. Le canal a une forme fusiforme et son diamètre varie d'environ 8 mm en son point le plus large. À la jonction cervicale, le canal se rétrécit et devient arrondi. Cette partie est appelée orifice cervical interne. Le canal cervical contient des crêtes appelés plis palmés ou « arbre de vie ». Ces petits crêtes ne sont plus apparents après un accouchement vaginal [8, 9].

L'épithélium malpighien :

La majeure partie du col de l'utérus est recouverte d'épithélium malpighien stratifié. Cette zone est également appelée exocol. À mesure que les cellules malpighiennes mûrissent, elles grossissent et augmentent de volume global, alors que la quantité du matériel nucléaire diminue. L'effet global correspond à un motif d'armure de panier [8]. Les cellules malpighiennes cervicales sont divisées arbitrairement en quatre couches distinctes (Figure n°2) [8, 12]. La couche basale ou couche de cellules germinales est composée d'une à deux couches de petites cellules cuboïdes contenant de gros noyaux de couleur arrondie à ovale de couleur sombre. Des figures mitotiques sont parfois vues ici. La couche de cellules parabasales ou épineuse est composée de cellules polyédriques

irrégulières à gros noyaux ovales et sombres. Des nucléoles peuvent être observés dans la majorité de ces cellules.

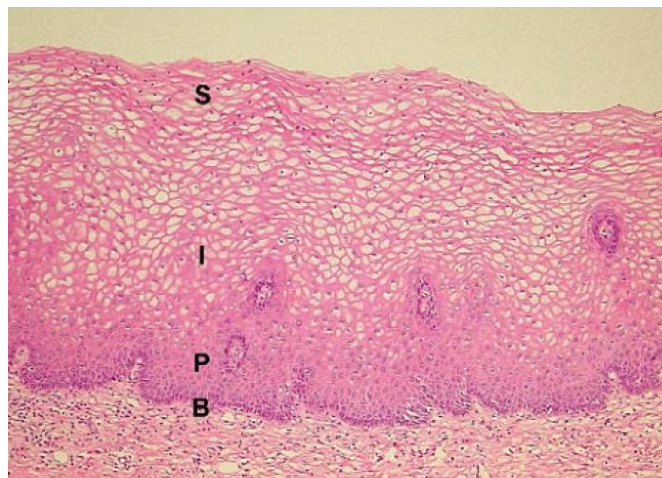


Figure 2 : Exocol normal.

Les cellules malpighiennes stratifiées sont divisées en quatre couches plus ou moins distinctes. B, couche de cellules basales; P, couche de cellules parabasales; I, couche de cellules intermédiaires; S, couche de cellules superficielles. Les deux dernières couches (externes) ont un cytoplasme clair, compatible avec la glycogénéation (hématoxyline et éosine, grossissement de puissance moyenne).

En microscopie électronique, des tonofilaments sont présents, indiquant une différenciation malpighienne. De nombreux desmosomes (sites d'adhésion cellulaire) sont également observés. La couche de cellules intermédiaires ou la couche de cellules naviculaires est constituée de cellules aplaties avec un cytoplasme clair riche en glycogène et comprend la majorité des cellules malpighiennes. Les noyaux sont petits, sombres et ronds, et les nucléoles ne sont plus visibles. La couche superficielle ou couche cornée est composée de cellules plates et allongées avec de petits noyaux pycnotiques. Le collagène est présent dans les cellules les plus superficielles. La microscopie électronique à balayage de ces cellules malpighiennes indique de nombreux petits crêtes à la surface des cellules, ce qui peut suggérer la présence de filaments kératiniques[8]. Étant donné que la maturation des cellules malpighiennes varie considérablement, seules les cellules basales et superficielles peuvent être identifiées de façon consistante[8, 9, 12]. La maturation des cellules malpighiennes, qui dépendent des œstrogènes, peut prendre aussi peu que 4 jours. À l'état pré-ménopausique et

post-ménopause, les cellules malpighiennes moins matures (basales et parabasales)

prédominant (Figure n°3)[8, 13]. Ces cellules contiennent de nombreux récepteurs pour le facteur de croissance épidermique et les œstrogènes. Le facteur de croissance épidermique stimule l'activité mitotique, induit la kératinisation et favorise la différenciation des cellules épidermoïdes. Les œstrogènes stimulent la synthèse de

l'ADN et raccourcissent le cycle cellulaire[14].

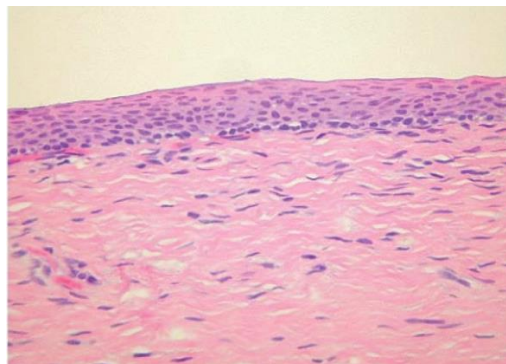


Figure 3 : Atrophie de l'exocol.
Le nombre de couches de cellules malpighiennes est réduit et les cellules parabasales prédominent (hématoxyline et éosine, grossissement de grande puissance).

✚ Épithélium cylindrique :

Une couche unique de cellules cylindriques hautes tapisse le canal endocervical. Certains pathologistes peuvent qualifier ces cellules de cellules glandulaires. Les noyaux dans ces cellules ont une forme arrondie à ovale et une position basale (Figure n°4).

La majorité de ces cellules cylindriques sécrètent de la glaire (appelée mucine) par des processus apocrine et mérocrine, mais quelques cellules cylindriques sont ciliées et peuvent participer au transport du sperme[8, 9]. La microscopie électronique à transmission met en évidence la présence de cils, de

gouttelettes de glaire et de sécrétion de granules de tailles variables[13].

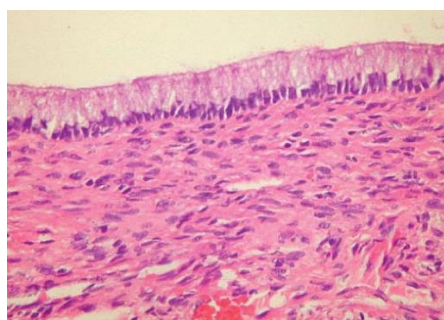


Figure 4 : Endocol normal.
Une couche unique de cellules cylindriques avec des noyaux basaux recouvre la surface (hématoxyline et éosine, grossissement élevé).

Les cellules endocervicales envahissent le stroma cervical à une profondeur d'environ 5 à 8 mm (Figure n°5). Comme il n'y a pas de structures canalaire et acineuses, ce processus représente techniquement la formation de cryptes, mais, en pratique, elles sont appelées glandes endocervicales en raison de leur forme arrondie vue en coupe transversale[8].

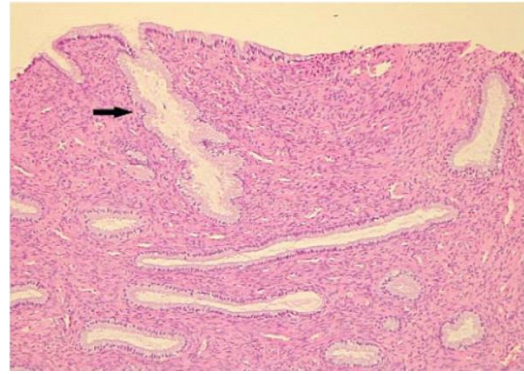


Figure 5 : Glandes endocervicales. Bien qu'elles soient appelées glandes en raison de leur apparence en coupe transversale, les structures doivent être considérées comme des cryptes (flèche) (hémaléine et éosine, grossissement de puissance moyenne).

La compression d'un groupe de glandes arborescentes peut entraîner la formation des grappes de tunnels, ce qui peut être confondu avec l'hyperplasie glandulaire atypique en raison de la complexité architecturale superficielle (Figure n°5).

Cependant, ces grappes de cellules cylindriques sont bénignes. L'hyperplasie micro-glandulaire est une autre forme de prolifération bénigne des glandes qui se traduit par des feuilles de cellules endocervicales qui se fusionnent pour former des espaces cellulaires individuels et de petites structures ressemblant à des glandes.

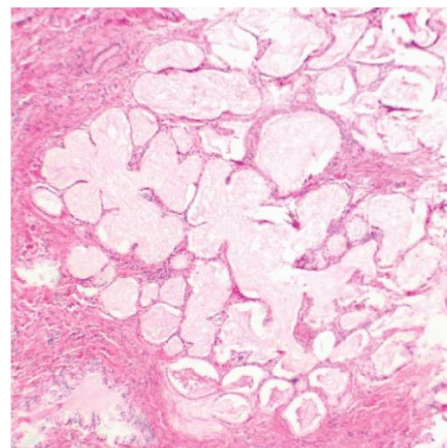


Figure 6 : Grappes de tunnel. Des glandes endocervicales étroitement emballées avec un épithélium à surface comprimée sont présentes (hémaléine et éosine, grossissement de puissance moyenne).

La nature bénigne de cette anomalie est reflétée par l'absence de mitoses et de d'aspects nucléaires bénins. L'hyperplasie micro-glandulaire est souvent observée chez les femmes enceintes ou les jeunes femmes utilisant une contraception hormonale[8, 9].

L'intersection des cellules malpighiennes et cellules cylindriques stratifiées est connue sous le nom de de la jonction squamo-cylindrique (JSC) (Figure n°7). Cette jonction est abrupte dans environ un tiers des échantillons examinés. Les autres présentent des signes d'une transformation progressive d'un type de cellule à l'autre [8, 10].

Le stroma cervical est composé de tissu conjonctif fibreux, avec une quantité moindre de muscle lisse et de fibres élastiques. Dans environ 1% des cols, on peut voir de petites structures arrondies bordées de cellules cuboïdes aplaties au plus profond du stroma aux régions de 3 heures et de 9 heures.

Celles-ci représentent les vestiges mésonéphriques embryologiques ou wolffiens (Figure n°8). Les arcades capillaires sont

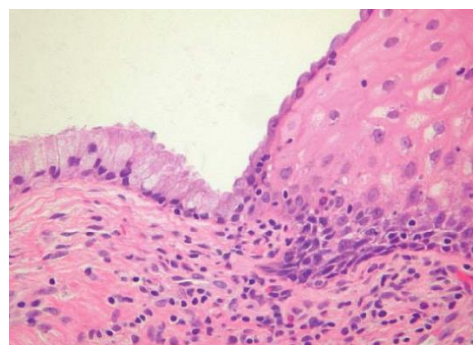


Figure 7 : La jonction squamo-cylindrique. Une couche unique de cellules cylindrique (à gauche) rencontre brusquement plusieurs couches de cellules malpighiennes stratifiées. Quelques cellules cylindriques dégénérées sont présentes sur les cellules malpighiennes immédiatement adjacentes (hématoxyline et éosine, grossissement de grande puissance).

situées dans le stroma superficiel. Des boucles de vaisseaux rectilignes partent de ces arcades et s'étendent dans les couches basale et parabasale de l'épithélium malpighien. Dans l'endocol, les petites boucles capillaires sont situées directement sous les cellules cylindriques.

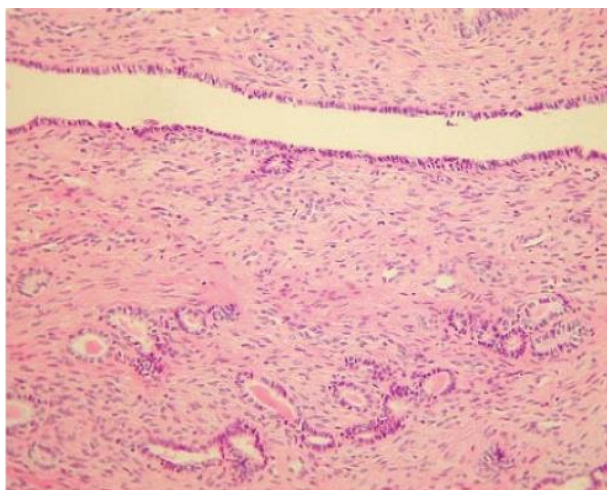


Figure 8 : Vestiges de Müleriens.

Un grand canal est entouré de petites espaces ressemblant à des kystes, dont beaucoup contiennent un matériel éosinophile. Toutes les structures sont bordées de cellules cuboïdales (hématoxyline et éosine, grossissement de puissance moyenne).

Zone de transformation :

○ Formation de la métaplasie malpighienne :

La métaplasie est définie comme une transformation à partir d'un type de cellule mature en un type différent de cellule mature. Le processus implique habituellement la conversion d'une cellule cylindrique en une cellule malpighienne stratifiée, bien que la conversion d'un type de cellule glandulaire en un autre survienne également. La métaplasie survient dans plusieurs organes humains, tels que les bronches, l'estomac, la vessie et les glandes salivaires. Cependant, la métaplasie dans le col utérin a toujours suscité un grand intérêt, car elle est le site de développement de la néoplasie ou du carcinome intraépithélial cervical[15]. Historiquement, les zones de métaplasie malpighienne cervicale étaient originellement mal identifiées, qu'il s'agisse de carcinomes précoces différenciés ou de plis de l'épithélium malpighien supérieur[16]. À la fin du XIXe siècle, les pathologistes allemands ont décrit le processus de métaplasie en utilisant des termes tels que « épidermalisation ou épidermoïdisation » pour identifier ces zones. Plus tard, elle a été diversement reclassée en hyperplasie des cellules de réserve, prosoplasiesquamo-cylindrique ou métaplasie[17]. Les facteurs induisant une métaplasie malpighienne du col utérin sont encore mal compris, mais ils peuvent inclure des conditions environnementales, une irritation mécanique, une inflammation chronique, des

changements de pH ou des modifications de l'équilibre hormonal stéroïdien sexuel[8]. La métaplasie commence probablement lorsque la JSC originale se déplace sur la partie vaginale et expose les délicates cellules cylindriques à un environnement vaginal chargé de bactéries acides (Figure n°9). Peu à peu, les cellules malpighiennes métaplasiques immatures et ensuite les cellules matures remplacent les cellules cylindriques. Ces cellules métaplasiques finissent par se répliquer et évoluer en cellules malpighiennes stratifiées, qui existent normalement ici[8-10, 18]. Au cours de la vie d'une femme, la JSC retourne dans le canal endocervical, qui a le pH le plus neutre de la glaire cervicale. Comme indiqué précédemment, la position de la JSC à la naissance est appelée la JSC originale ou native. Après la migration induite par la métaplasie, elle s'appelle la nouvelle JSC ou, tout simplement, la JSC. La zone de transformation est donc techniquement définie comme étant la zone située entre la JSC originale ou native et la nouvelle JSC [19]

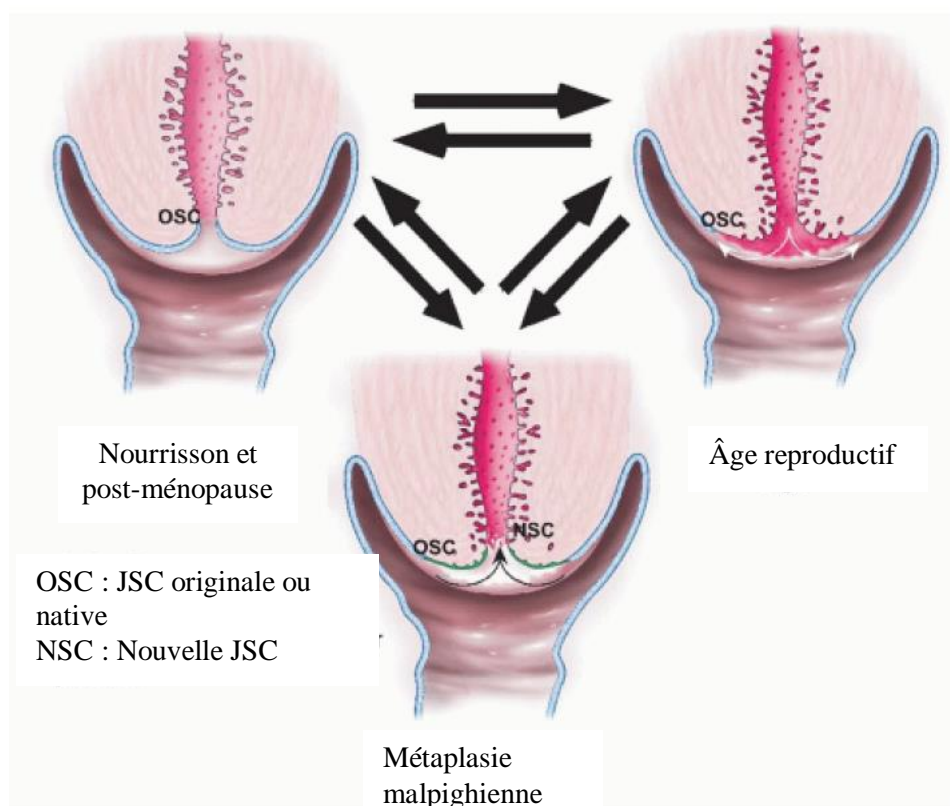


Figure 9 : Physiologie de la métaplasie malpighienne.

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

Chez les nourrissons et les femmes ménopausées, la JSC originale ou native est située dans le canal endocervical. Chez les femmes en âge de procréer, cette jonction se déplace sur la partie vaginale, exposant la délicate surface cylindrique au vagin acide. Au fil du temps, les cellules cylindriques sont remplacées par des cellules malpighiennes (métaplasie), ce qui crée une nouvelle JSC qui retourne dans le canal. Une fois la métaplasie terminée, la zone située entre la JSC originale et la JSC nouvellement formée est appelée la zone de transformation. Tirée et adaptée à partir des travaux de Wright et al., [9].

Pendant des décennies, on ne savait pas comment cette transformation avait eu lieu. Le mécanisme de remplacement malpighien a été décrit comme une prolifération de nids sous-cylindriques de cellules basales malpighiennes ou le développement de nids embryonnaires non-différenciés dans le stroma superficiel cervical[20, 21]. L'évolution de la zone de transformation peut nécessiter plusieurs mécanismes. Les deux plus communément acceptés impliquent la poursuite de l'épithélialisation avec de nouvelles cellules malpighiennes dérivées d'épithélium malpighien précédemment formé et le développement d'une métaplasie à partir des cellules de réserve sous-cylindriques. L'origine des cellules de réserve reste obscure, suggérant que les cellules parentales comprennent les cellules de la crête urogénitale embryonnaire, les cellules malpighiennes fœtales et les fibroblastes stromaux[20]. Actuellement, les chercheurs estiment que ces cellules de réserve proviennent probablement de la différenciation des cellules cylindriques sus-jacentes[15, 19]. La présence de cytokératines[10, 14-18, 22-25] en quantités variables indique une origine épithéliale de ces cellules[12, 26]. Initialement, les cellules de réserve apparaissent sous la forme d'une seule couche de cellules directement sous les cellules cylindriques à être remplacées. Au fil du temps, ces cellules cuboïdes aplaties prolifèrent en plusieurs couches de cellules métaplasiques malpighiennes immatures et poussent loin les cellules cylindriques vers leur apport vasculaire capillaire sous-jacent. Ces cellules finissent par dégénérer et se détacher de la métaplasie immature sous-jacente. À mesure que les cellules de réserve prolifèrent et se différencient en cellules malpighiennes immatures, les cytokératines[10, 17] (uniques aux cellules de réserve cylindrique) sont perdues et la cytokératine[18] prédomine sur toute l'épaisseur

de l'épithélium[12, 15]. Au fur et à mesure que les cellules métaplasiques immatures deviennent des cellules malpighiennes, les cytokératines[18, 24] se limitent aux cellules basales et parabasales, tandis que les cellules de surface commencent à exprimer d'autres cytokératines[14, 15, 27, 28] couramment observées dans les cellules malpighiennes intermédiaires et superficielles. Par contre, les cytokératines[23, 25] prédominent dans les cellules métaplasiques susceptibles de devenir dysplasiques [12, 15, 20]. Les autres facteurs prédictifs du potentiel dysplasique dans la métaplasie malpighienne comprennent le degré de prolifération métaplasique et le taux de modification métaplasique[10, 29, 30].

○ **L'histologie de la métaplasie malpighienne :**

Soixante pourcents des cols auront une transformation graduelle de l'épithélium cylindrique vers l'épithélium malpighien mature. La métaplasie est le plus souvent observée dans le tiers inférieur du canal endocervical[10]. La première preuve de la métaplasie malpighienne est l'identification d'une couche unique de cellules de réserve sous-cylindriques, appelée

histologiquement hyperplasie des cellules de réserve (Figure n°10).

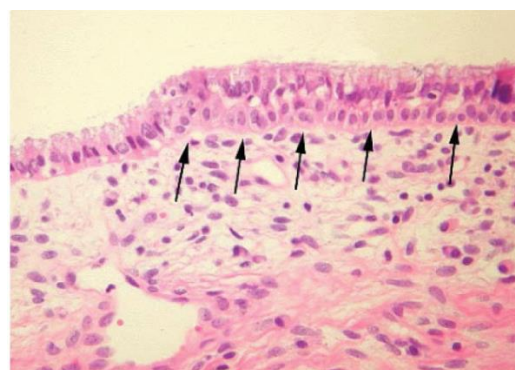


Figure 10 : Cellules de réserves.
Une deuxième couche de cellules rondes s'est formée sous les cellules endocervicales en cylindrique (flèches). Alternativement, on parle d'hyperplasie de cellules de réserve (hématoxyline et éosine, grossissement élevé).

Les cellules de réserve sont cuboïdales avec un cytoplasme rare et de gros noyaux ronds à ovales. Elles peuvent être vues sous les cellules cylindriques de surface et les glandes endocervicales. À mesure que les cellules de réserve prolifèrent, la quantité de cytoplasme augmente. Les noyaux diminuent quelque peu en taille, développent des membranes nucléaires pointues et acquièrent des

nucléoles proéminents. À mesure que le processus se poursuit, les cellules s'aplatissent vers la surface et acquièrent du glycogène cytoplasmique; les noyaux deviennent petits et ronds avec une chromatine uniforme et perdent leurs nucléoles[8, 9, 31, 32]. Les cellules cylindriques de surface restantes dégénèrent et se desquament. À mesure que la métaplasie évolue à l'intérieur des glandes endocervicales, des ponts malpighiens traversent les lumières, ce qui se traduit par une structure plus petite des glandes. Dans le passé, on parlait d'hyperplasie adénomateuse ou de dégénérescence mucoïde[8]. Enfin, les glandes endocervicales subissant une métaplasie deviennent des structures solides qui convergent vers les cellules malpighiennes de surface. Le processus de métaplasie est très variable et il est fréquent de voir des îlots de métaplasie bien développée entrecoupés d'épithélium cylindrique non métaplasique. D'autres zones peuvent présenter un épithélium malpighien mature bien développé recouvrant des glandes endocervicales avec une prolifération métaplasique minimale ou nulle[8, 9]. Comme la métaplasie est provoquée par une irritation ou une inflammation, il est courant de voir des cellules plasmiques et des lymphocytes. Des cellules inflammatoires aiguës sont parfois présentes dans le stroma sous-jacent et les cellules métaplasiques de surface. Une inflammation chronique étendue peut entraîner la formation de petits follicules lymphoïdes dans le stroma superficiel. Ceci est connu comme une cervicite folliculaire chronique; des chercheurs ont noté cette modification chez les femmes atteintes d'infections du col utérin à *Chlamydia trachomatis*[33]. Les pathologistes observent généralement un mélange continu de tous les processus métaplasiques lors de l'examen de différents spécimens cervicaux provenant de procédures de conisation et d'hystérectomies, bien que, occasionnellement, il se produise une transition abrupte de l'épithélium cylindrique à l'épithélium malpighien, pouvant correspondre à une épithélialisation malpighienne. Les échantillons de biopsie plus petits manquent généralement de preuves de toutes les

caractéristiques communes à la métaplasie, telles que la présence de cellules de réserve, la prolifération de cellules métaplasiques immatures et la maturation. Néanmoins, le pathologiste peut établir la présence de la zone de transformation en notant la présence de cellules cylindriques en dessous ou à côté de l'épithélium malpighien.

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

Le cancer du col utérin a été et continue d'être l'une des principales causes de mortalité liée au cancer chez les femmes dans le monde. L'incidence de ce cancer a été inégalement répartie au cours des dernières décennies, avec plus de 85% des cas dépistés dans les pays à faibles ou moyens revenus [34]. La mortalité par cancer du col de l'utérus varie à l'intérieur des pays à faibles ou moyens revenus allant de 1,6 pour 100 000 femmes en Asie occidentale à 22,5 pour 100 000 en Afrique subsaharienne [35]. D'un autre côté, l'incidence standardisée selon l'âge du cancer du col utérin en Europe et en Amérique du Nord est inférieure à 9 pour 100 000 femmes [36]. Ce déséquilibre est principalement attribué à la mise en œuvre efficace et réussie de programmes de dépistage organisés du cancer du col utérin dans les pays développés, permettant un dépistage précoce et une prise en charge appropriée des lésions précancéreuses [37]. La majorité des pays aux ressources limitées n'ont pas été en mesure de mettre en œuvre efficacement ces programmes de dépistage pour diverses raisons, telles que le manque d'infrastructures adéquates, de main-d'œuvre qualifiée et le manque de volonté politique. Les résultats du dépistage du cancer du col utérin dans l'enquête sur la santé dans le monde montrent que la couverture moyenne brute dans les pays en développement est de 45% et la couverture effective de 19%. Par exemple, plus de 90% des femmes au Malawi, en Éthiopie et au Bangladesh ont déclaré ne jamais avoir passé d'examen pelvien. Par conséquent, il est impératif d'améliorer l'accès des femmes au

système de santé, car ce contact est une condition préalable à la réussite de tout programme de dépistage [38].

3.2.1. Les human papillomavirus :

Classification des HPV :

Les HPV appartiennent à la famille distinctes des virus, les Papillomaviridae. La famille des Papillomaviridae est divisée en 39 genres [22, 23], basés sur l'identité de la séquence L1 de 60% ou plus, chaque genre étant désigné par une lettre de l'alphabet Grec. Les papillomavirus (PVs) au sein d'un genre qui partagent 60 à 70% d'identité de séquence L1 sont appelées espèces [22, 23]. De plus, à l'intérieur d'une espèce, les PVs ayant une identité de séquence de 71 à 89% de L1 sont considérés comme un type [22, 23]. En 2016, 205 types d'HPV différents avaient été identifiés et classés en cinq genres, dont les suivants: 65 Alpha-papillomavirus, 51 Beta-papillomavirus, 84 Gamma-papillomavirus, 4 virus du mu-papillome et un seul Nu-papillomavirus [9]. Au moins 19 types supplémentaires ont été identifiés, cependant, ces virus sont actuellement en cours de classification. Les HPV avec une identité de séquence L1 de 90 à 98% sont appelés des sous-types et ceux avec une identité de séquence de L1 > 98% sont considérés comme des variants [22]. Vrai semblablement les HPV du genre alpha ont la plus grande importance médicale étant donné qu'ils sont associés à des cancers de la bouche et des muqueuses, ainsi qu'à des cancers du tractus anogénital. Le Tableau n°1 présente un résumé des principaux génotypes d'HPV et des maladies associées.

Tableau 1: Principaux génotypes du HPV et maladies associées.

Genre	Espèce	Représentation du type	Tropisme	Maladies associées
Alpha-PV	α1	32	Muqueuse	Maladie de Heck
	α2	3, 10, 28	Cutané	Verrues plates
	α4	2, 27, 57	Cutané	Verrues fréquentes
	α7	18, 39, 45, 59, 68	Muqueuse	Néoplasie intraépithéliale, carcinome invasif
	α9	16, 31, 33, 35, 52, 58	Muqueuse	Néoplasie intraépithéliale, carcinome invasif
	α10	6, 11	Muqueuse	Condylome acuminé
		13	Muqueuse	Maladie de Heck
Beta-PV	β1c	5, 8, 12, 14, 19, 20, 21, 24, 25, 36, 47	Cutané	Épidermodysplasie verruciforme
	β2	9, 15, 17, 22, 23, 37, 38	Cutané	Épidermodysplasie verruciforme
	β3	49	Cutané	Épidermodysplasie verruciforme
Gamma-PV	γ1	4, 65	Cutané	Verrues
	γ1	4, 65	Cutané	Verrues
	γ4	60	Cutané	Verrues
Mu-PV	μ1	1	Cutané	Verrues plantaires
	μ2	63	Cutané	Verrues
Nu-PV		41	Cutané	Verrues

Ce tableau résume les informations sur les principaux génotypes du HPV, leur tropisme et les maladies associées. Les informations contenues dans ce tableau ont été recueillies auprès de plusieurs sources, dont pave.niaid.nih.gov [39-41]. La maladie de Heck, également connue sous le nom d'hyperplasie épithéliale focale, est une prolifération rare et bénigne de la muqueuse fortement associée à l'infection à HPV [42].

Virion et structure du génome/organisation :

Les HPV sont des virus à ADN non enveloppés avec un tropisme pour l'épithélium malpighien. Chaque particule virale est constituée d'une capsidie icosahédrale d'environ 60 nm de diamètre, contenant une seule molécule d'ADN circulaire double brin d'environ 8 000 paires de bases [43]. Un seul brin du génome de l'ADN double brin est utilisé comme matrice pour la transcription et ce brin codant contient trois régions génomiques, dont environ dix cadres de lecture ouverts (ORF) illustrés à la Figure n°1, Tableau n°2. De nombreuses protéines virales sont exprimées à partir d'ARNm polycistroniques [44, 45]. La région précoce (E) contient jusqu'à sept ORF codant pour des protéines

régulatrices virales et la région tardive (L) code pour les deux protéines de capsid virale. Chaque ORF de la région précoce est désignée par la lettre «E» suivi d'un chiffre indiquant la longueur de l'ORF. La troisième région du génome a été désignée sous le nom de région de contrôle longue (LCR), de région régulatrice en amont (« URR : upstream regulatory region ») ou de région non codante (« NCR : the noncoding region »). Cette région génomique contient l'origine de la réplication de l'ADN, ainsi que des séquences de contrôle de la transcription [43].

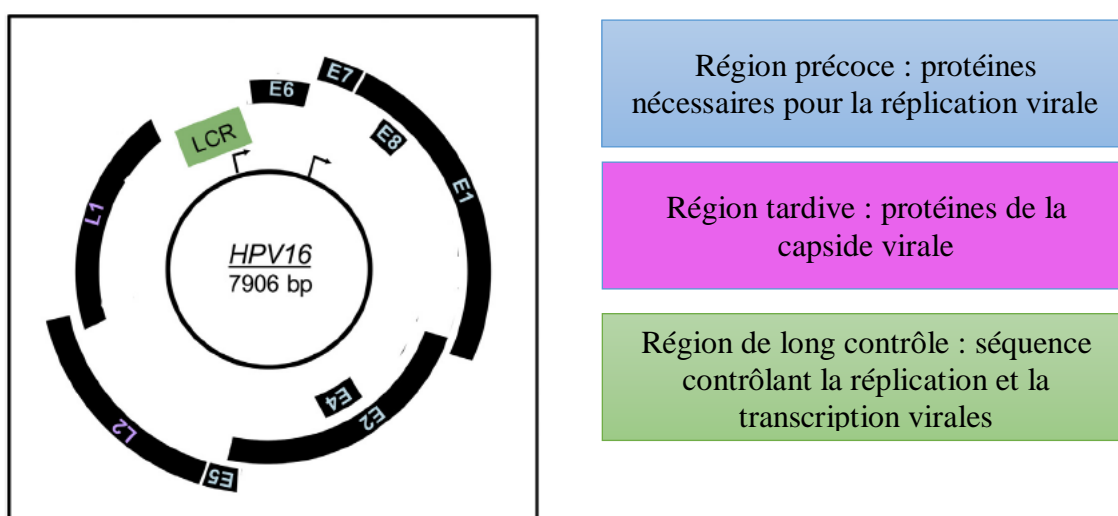


Figure 11 : Organisation du génome d'HPV16 et fonction des protéines.

La carte génomique d'HPV16 de 7906 paires de bases est illustrée à gauche. Seul le brin codant est inclus et la transcription a lieu dans le sens des aiguilles d'une montre. Le promoteur précoce (P97) est indiqué par une flèche à la position approximative du site d'initiation de l'ARN dans la longue région de contrôle LCR. Le promoteur tardif (P670) est également indiqué par une flèche à son site d'initiation de l'ORF de la protéine E7. La région précoce est représentée en bleu et contient les protéines nécessaires à la réplication virale, notamment E1, E2, E3, E4, E5, E6 et E7. La région tardive est représentée en violet et contient les protéines de capsid virale L1 et L2. La LCR est représentée en vert et contient des séquences contrôlant la réplication et la transcription virale. Dans le tableau n°2 des ORF HPV16 et une brève description de leurs fonctions virales correspondantes est présenté.

Tableau 2: ORF et fonction des protéines d'HPV16.

ORF	Fonction des protéines d'HPV16
E1	Protéine de liaison d'origine hélicase ATPase dépendant impliquée dans la réplication du génome
E2	Régulatrice de gène de transcription viral, association avec E1 (liaison d'origine)partition du génome viral
E4	Exprimée abondamment au fur et à mesure de la fusion de protéine E1^E4. Déstabilisation du réseau de cytotkératine, libération du virus et transmission.
E5	Protéine transmembranaire, interagit avec le récepteur EGF pour activer la voie mitogène.
E6	Induit le cycle cellulaire permettant l'amplification du génome dans les couches épithéliales supérieures. Association avec E6AB et dégradation de p53. Protéine de liaison EDZ, activation de hTert.
E7	Induit le cycle cellulaire permettant l'amplification du génome dans les couches épithéliales supérieures. Association avec la dégradation de pRB, mutateur mitotique.
E8	Exprimée au fur et à mesure de la fusion des protéines E8^E2, agit comme répresseur de la transcription et de la réplication au cours du cycle viral
L1	Protéine majeure de capsid, s'assemble en capsid pentamérique formant le virion icosahédral (vaccin prophylactique)
L2	Protéine mineure de capsid, impliquée dans l'encapsidation de l'ADN viral, facilite l'entrée et le trafic du virus

Les protéines virales :

Les ORF précoces d'HPV incluent les protéine E1, E2, E4, E5, E6, E7 et E8 [45, 46] (voir Figure n°11). La protéine E1 code pour une hélicase d'ADN viral dépendant d'ATP [47] qui peut se lier à l'origine de réplication riche en AT et à la protéine E2, fonction de la transcription virale, de la réplication et de la partition du génome. La totalité de la longueur de la protéine E2 code pour un activateur de transcription. Par contre, une forme tronquée d'E2 transcrite à partir d'un ATG interne et de la protéine de fusion E8 ^ E2 réprime la transcription [48]. La protéine E4 est incorporée dans le gène E2 et est principalement exprimée en tant que protéine de fusion E1 ^ E4 au cours des dernières étapes du cycle de vie du virus. La protéine E4 se lie aux filaments de cytotkératine, perturbant leur structure, et est supposée jouer un rôle dans la fuite virale des couches épithéliales cornifiées[49]. La protéine E5 est une petite protéine transmembranaire qui a été étudiée avec le virus du papillome bovin de type 1 (BPV1). La protéine E5 du BPV1 est une petite protéine oncogène, transmembranaire hydrophobe, à un seul passage, qui forme des dimères,

interagit avec les récepteurs de la tyrosine kinase, notamment les récepteurs de l'EGF et du PDGF, et les active. Des activités similaires ont également été attribuées à la protéine E5 d'HPV, qui code pour des protéines transmembranaires à passages multiples qui ne partagent qu'une similarité de séquence limitée avec la E5 du BPV1 [50]. Il a également été rapporté que les protéines E5 d'HPV jouent un rôle dans l'apoptose et dans l'évasion de la réponse immunitaire [50]. Les protéines E6 et E7 d'HPV contrôlent toutes les deux l'entrée du cycle cellulaire pour permettre l'amplification du génome dans les couches épithéliales supérieures. Les protéines E6 d'HPV à haut risque ont des activités oncogènes. Elles lient et dégradent la protéine p53 ainsi que les protéines cellulaires PDZ et activent la télomérase [51]. Les protéines E7 d'HPV à haut risque se lient et dégradent le suppresseur de tumeur du rétinoblastome, pRB, et contribuent à la progression maligne en induisant une instabilité génomique [52, 53]. La région tardive code pour les protéines de capsid majeure (L1) et mineure (L2) (voir Figure n°11). Étant donné que l'ORF L1 est la plus conservée parmi les PVs, elle est utilisée pour l'organisation phylogénétique et la classification des HPV. En particulier, L1 s'assemblera spontanément en des pseudo-particules virales, ce qui constitue la base des formulations de vaccins prophylactiques actuellement disponibles, décrites plus tard dans d'autres sections [54].

Histoire naturelle de l'infection à HPV :

Le cycle de vie du HPV est étroitement lié à la différenciation de l'épithélium stratifié [55]. Les virions du HPV infectent l'épithélium basal par le biais de micro-abrasions dans l'épiderme. Le mécanisme exact de l'invasion n'est pas encore complètement compris, mais plusieurs récepteurs, notamment les protéoglycanes de l'héparane sulfate et l'alpha-6 intégrine, ont été associés à ce processus [49]. Lors de la migration vers le noyau de la cellule basale, les

génomés viraux sont établis en tant qu'épisomes et le promoteur précoce est activé, ce qui entraîne de faibles niveaux de synthèse virale. Au cours de la différenciation épithéliale normale, les cellules filles migrent de la couche basale vers le haut et subissent une différenciation terminale. Elles atteignent finalement la surface épithéliale où elles forment une couche cornée de cellules mortes, qui sont finalement éliminées. Dans les cellules en cours de différenciation infectées par l'HPV, le promoteur tardif est activé, ce qui conduit à l'état végétatif du cycle de vie du HPV [56]. Au cours de cette phase, de hauts niveaux d'ADN viral sont répliqués et emballés dans des capsides et libérés dans la cellule. Le virus s'appuie sur la machinerie de réplication des cellules hôtes pour maintenir la synthèse virale dans l'épithélium. C'est là que les oncoprotéines HPV E6 et E7 entrent en jeu, maintenant le cycle cellulaire et empêchant la différenciation terminale. À mesure que les cellules filles infectées par l'HPV remontent dans l'épithélium, la couche de cellules basales infectée par le virus est maintenue avec un faible niveau de synthèse d'ADN viral. Cela survient généralement dans les maladies cervicales de bas grade. Les lésions CIN de haut grade, telles que CIN3, sont généralement associées à l'ADN du HPV intégré au génome de l'hôte. L'intégration virale se produit souvent dans les régions E1 et E2 en aval des gènes tardifs. Cela peut entraîner la perturbation et la perte de ces gènes tardifs, avec une perte de contrôle de l'expression de l'oncogène par le gène viral E2 [57]. Pour maintenir l'infection par HPV, les types d'HPV à haut risque produisent des oncogènes E6 et E7, qui interfèrent avec les voies critiques du point de contrôle du cycle cellulaire et les protéines, notamment le p53 et le rétinoblastome.

La transmission du HPV

Les infections à HPV sont causées par un contact peau à peau direct ou par des objets contaminés, par exemple des verrues plantaires chez les enfants après

une baignade à la piscine. En cas de types HPV muqueux, l'infection se produit généralement par contact sexuel; toutefois, d'autres modes de transmission ont été décrits, tels que la transmission périnatale par des mères atteintes de verrues génitales pouvant entraîner l'apparition de verrues laryngées chez le nourrisson. Il est impossible de mesurer les particules virales infectieuses dans un cadre de diagnostic de routine et de diagnostic standard basé sur des prélèvements génitaux qui fournissent généralement la base des informations obtenues dans les études épidémiologiques est effectué en mesurant l'ADN viral par PCR ou d'autres tests commerciaux disponibles. Par conséquent, au sens strict, une infection n'est pas prouvée car on ne peut pas distinguer dans un cas particulier si l'ADN provient d'une particule virale produite chez la personne touchée à la suite d'une infection ou s'il a été déposé par une autre personne, probablement le partenaire sexuel. Néanmoins, selon la compréhension commune, le terme «infection» sera utilisé tout au long de cette section. Les lésions du tractus anogénital liées au HPV sont considérées comme les maladies sexuellement transmissibles les plus fréquentes. On estime qu'environ 300 millions de femmes dans le monde sont infectées par l'HPV [58], bien que la majorité des infections génitales par l'HPV restent asymptomatiques. Au niveau du col utérin, elles deviennent généralement indétectables au bout de 8 à 24 mois [59] ('infection passagère'), probablement en conséquence de l'activation de la réponse immunitaire cellulaire. Environ 10% des femmes infectées développent une infection chronique («persistante») au niveau du col de l'utérus, condition préalable à la formation de modifications dysplasiques de haut grade et d'un cancer (Figure n°12) [60].

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

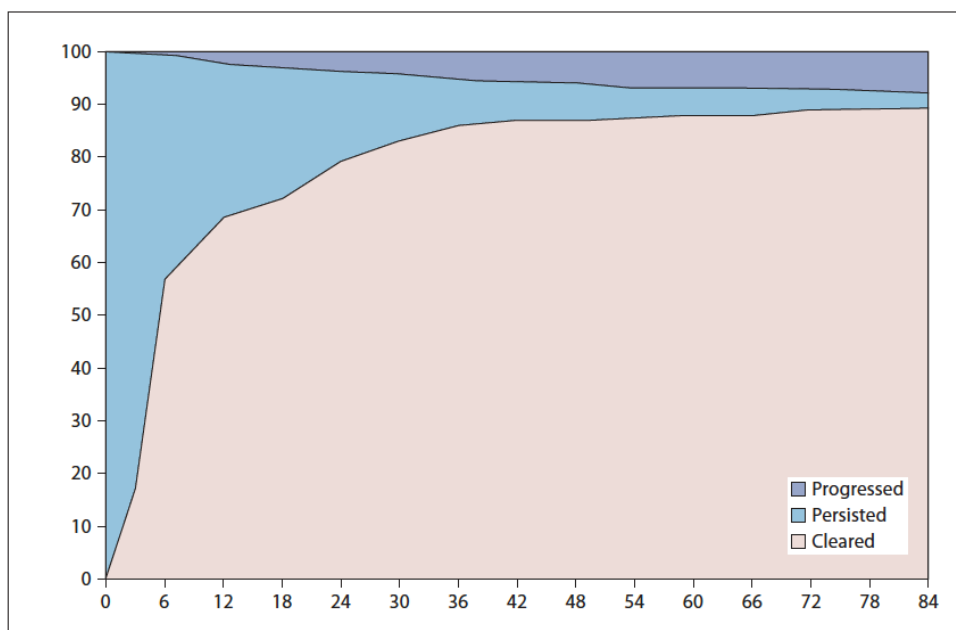


Figure 12 : Élimination, persistance et progression des infections avec les types d'HPV oncogènes.

Les infections à HPV oncogènes disparaissent rapidement au cours de la première année. Au fil du temps, le risque de diagnostic de lésions cervicales de haut grade augmente tandis que la probabilité de disparition des infections persistantes diminue. Tirée des travaux de Schiffman et al. [59].

Environ 50% des femmes ont été infectées par l'HPV dans les 5 ans qui ont suivi leur début sexuel [61] et le risque d'infection au cours de la vie est de l'ordre de 80% [62]. Ces informations ne sont pas disponibles pour les hommes, mais les chiffres sont probablement similaires. Le nombre de partenaires sexuels est le facteur de risque le plus important d'infection à HPV; pour les femmes monogames, également les contacts extraconjugaux du partenaire [63, 64]. Compte tenu de ce fait et de la pluralité des types d'HPV génitaux, il n'est pas surprenant que le taux d'infections multiples soit élevé, c'est-à-dire environ 40% des biopsies présentant une histologie normale et une néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) 1 et 2 [65]. Le rôle des infections multiples dans le développement du cancer [66] n'est pas clair car la causalité pour une lésion particulière est difficile à établir du fait de la simple présence d'ADN du HPV. Les études récemment initiées incluent souvent l'analyse d'ARN messager viral parfois obtenu à partir de petites zones du tissu (isolées par microdissection au laser) pour ajuster le scénario compliqué d'une interaction putative de

différents types d'HPV à l'intérieur d'une lésion. Le nombre d'infections prévalentes est le plus élevé chez les femmes de moins de 25 ans (jusqu'à 50%) et une baisse dans les groupes d'âge supérieurs à environ 10%. Dans certaines populations, ce nombre a de nouveau augmenté chez les femmes de plus de 60 ans [59], ce qui est considéré comme une conséquence de la diminution des fonctions immunitaires avec l'âge ou de la modification des habitudes sexuelles (par exemple, de nouveaux partenaires après un divorce ou des relations extraconjugales du mari). Comme le second pic de prévalence n'est pas systématiquement observé dans différentes études, la raison de ce phénomène peut en réalité être culturelle plutôt que biologique. Outre la prévalence de l'HPV, le taux de nouvelles infections (incidence) diminue également avec l'âge. De manière remarquable, parallèlement au risque accru, une telle infection devient chronique [67], ce qui est un aspect intéressant pour ce qui est de savoir si les femmes «âgées» tireront toujours bénéfice d'un vaccin contre l'HPV.

La progression de l'infection à HPV :

Les papillomavirus qui infectent le tractus génital sont classés dans les types dits à faible risque et à haut risque. Cette distinction est basée sur la présence de ces virus (ou de leur ADN) dans des tumeurs bénignes ou malignes, respectivement. Les prototypes à faible risque sont les HPV6 et 11, responsables de la majorité des verrues génitales (condylomes acuminés) et des papillomes du larynx [68], mais ne se retrouvent que très rarement dans les tissus cancéreux [69]. Par ailleurs, les HPV16 et 18 sont les types les plus fréquents dans le cancer du col utérin, représentant environ 50 et 20% des cas analysés dans le cadre d'études mondiales [70]. Il existe une corrélation entre la prévalence du HPV dans les frottis cytologiques négatifs (reflétant la charge virale dans une population donnée) et l'incidence du cancer du col utérin [58]. Par contre, dans tous les pays où des données fiables sont disponibles, il a été établi que très près

de 100% de ces tumeurs étaient liées au HPV[66]. Des enquêtes mondiales ont rapporté, outre les HPV16 et 18, la présence des génomes des types HPV 45, 31, 33, 52, 58 et 35 (en fréquence décroissante) et rarement aussi de HPV26, 53, 68, 73 ou 82 [71].

Les modifications malignes de l'épithélium résultent d'une infection chronique («persistante»). La persistance est définie comme une détection répétée du même type d'HPV, typiquement à des intervalles de 6 ou 12 mois [72]. En fait, les infections à HPV oncogènes persistent plus longtemps que les infections à HPV à faible risque, comme démontré pour HPV16 et 18 versus HPV6 [73]. La base moléculaire de l'initiation et du maintien d'une infection persistante n'est pas comprise bien qu'une fonction de contrôle du système immunitaire soit probable. Le risque qu'une femme infectée de façon persistante développe une lésion cervicale de haut grade est jusqu'à 120 fois, voire 800 fois plus élevé comparé à une femme ayant une infection transitoire ou négative au HPV [74, 75][21, 22]. Ces données ont été obtenues à partir d'études cas-témoins et ont pu être confirmées en examinant des échantillons recueillis prospectivement lors des programmes de dépistage par frottis. Ici, il a été démontré que les femmes négatives pour le HPV présentaient un risque très faible (0,27%) de développer une lésion CIN3 dans les 6 ans. Ce nombre est environ trois fois plus élevé chez les femmes ayant un frottis cytologique négatif.

Par contre, la positivité du HPV lors de l'enroulement détermine un risque de CIN3 de 10% à la fin du suivi [76]. Le risque de progression vers un cancer augmente, indépendamment du type d'HPV, de 1 à 10% dans le cas de CIN1 à CIN3.

Inversement, la chance risque de rémission spontanée de telles lésions chute de 50 à 10% [77]. Le risque de développer un cancer du col de l'utérus résultant d'une infection à HPV est d'environ 1 sur 600 à l'échelle mondiale, compte tenu du nombre estimé de 300 millions d'infections prévalentes par

HPV chez les femmes (dont la plupart sont transitoires) et d'un demi-million de nouveaux cas de cancer du col utérin [58, 78], bien que ce nombre doive varier considérablement en raison de l'accès différent des femmes au dépistage par frottis. Récemment, il a été reconnu que le groupe des types d'HPV oncogènes en tant que tel sont hétérogènes dans leur «potentiel malin». Si l'on entreprend des études prospectives entre différents types de HPV oncogènes, le risque de progression est au moins 10 fois plus élevé en cas d'HPV16 ou HPV18 positif par rapport à d'autres femmes positives pour HPV oncogènes (Figure n°13) [79].

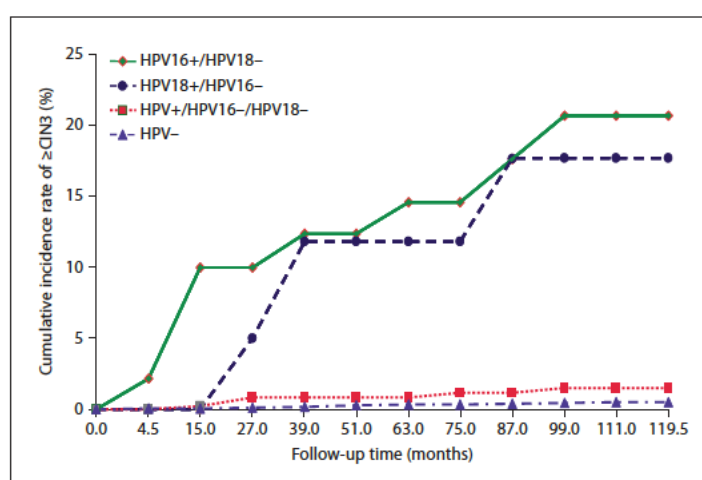


Figure 13 : Risque de progression de l'infection à HPV selon le type.

Cumul des cas (incidence cumulative) de CIN3 ou plus sur une période de 10 ans chez 12 976 femmes âgées de 30 ans et plus avec cytologie négative au moment de l'enroulement et en fonction d'un résultat du test HPV unique à l'enroulement. Khan et al. [79].

L'HPV45 est également considéré comme un type particulièrement agressif, car il est retrouvé à une fréquence relativement élevée dans le cancer du col utérin (5% des cellules malpighiennes et 10% des adénocarcinomes), alors qu'il est plus rare chez les femmes en bonne santé ou dans les lésions de haut grade [80].

En général, la distribution des différents types d'HPV varie en fonction de la sévérité d'une lésion: la prévalence des HPV16 et 18 augmente dans des lésions de bas grade aux lésions de haut grade, alors que l'inverse est observé pour d'autres types tels que les HPV 26, 53 et 68 [81]. Par ailleurs, une enquête mondiale portant sur plus de 10 000 cas a rapporté que les femmes atteintes d'un

cancer du col de l'utérus avec HPV16, HPV18 ou HPV45 positif sont en moyenne 5 à 9 ans plus jeunes au moment du diagnostic que les patientes avec un autre type d'HPV oncogène[82]. Alors que le Odd Ratio (OR) pour le cancer du col utérin associé à la présence d'un HPV est d'environ 150 [83], l'apport supplémentaire de cofacteurs tels que le tabagisme, la parité et l'utilisation à long terme de contraception orale est minime (environ 2) [84]. Il n'y a aucune preuve d'un rôle du virus de l'herpès simplex de type 2 (HSV2); la petite contribution éventuelle de l'infection à Chlamydia est encore à l'étude.

3.2.2. Cofacteurs de risque du cancer du col de l'utérus :

Avant l'identification du HPV comme agent causal, d'autres domaines de recherche, outre ceux portant sur les comportements sexuels et les infections sexuellement transmissibles (IST), ont permis de recenser les facteurs environnementaux tels que la parité, l'utilisation de contraceptifs oraux et le tabagisme en tant que facteurs de risque du cancer du col invasif. Le HPV étant virtuellement présent dans pratiquement toutes les tumeurs cervicales, les autres déterminants du risque ne peuvent être considérés comme indépendants de l'infection par l'HPV. Cependant, étant donné que l'infection à HPV seul n'est pas suffisante pour conduire au développement du cancer du col invasif ou de ses précurseurs, d'autres agents doivent être impliqués dans le processus de cancérogène. Ainsi, les recherches épidémiologiques actuelles se concentrent sur l'identification des facteurs qui influent sur le fait qu'une infection à HPV disparaîtra spontanément ou progressera vers une maladie maligne. Les facteurs environnementaux autrefois supposés jouer un rôle indépendant dans la cancérogenèse cervicale sont maintenant examinés en tant que cofacteurs potentiels médiant le rôle central joué par l'HPV. La section suivante, avec le Tableau n°3, fournit un bref résumé des résultats concernant les cofacteurs du HPV dans la carcinogenèse cervicale. Étant donné que le HPV est une cause

nécessaire, les analyses cas-témoins réservées aux femmes positives pour le HPV fournissent la meilleure information sur le rôle des cofacteurs dans l'augmentation du risque de cancer du col utérin, étant donné que le HPV est présent. L'étude la plus importante à cet égard est celle des études cas-témoins multicentriques du CIRC (Centre international de recherche sur le cancer), dans lesquelles les données de 10 études au maximum ont été regroupées.

Tableau 3: Données probantes sur l'effet de divers facteurs de risque établis et présumés du cancer du col de l'utérus et difficultés méthodologiques associées.

Facteurs de risque	Association*		Caractère putatif ou prouvé de la relation étiologique	Défis
	Force	Consistance		
Infection à HPV	+++	+++	Cause centrale nécessaire au développement de la maladie	Identifier le type de causalité pertinent à la fenêtre d'exposition pertinente sur le plan étiologique, définir le temps de latence
Parité	++	++	Influence des modifications hormonales sur les cellules infectées par HPV; influence du système immunitaire et de la réponse au HPV; événement traumatique menant à des modifications du col utérin	Contrôle de la confusion par des facteurs comportementaux sexuels
Utilisation de contraceptif oral	+	+	Influence hormonale sur les cellules infectées par l'HPV ou sur leur progression	Contrôle de la confusion par des facteurs sexuels comportementaux
Tabagisme	++	+++	Les substances cancérigènes liées au tabac peuvent influencer directement sur la cancérogenèse; influence sur la réponse immunitaire locale au HPV	Contrôle de la confusion par des facteurs sexuels comportementaux
Régime alimentaire	+	++	Effet des antioxydants pour réduire les radicaux réactifs; modulation de la croissance et de la	Mesure du régime alimentaire et des niveaux de micronutriments; définition de la latence

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

Facteurs de risque	Association*		Caractère putatif ou prouvé de la relation étiologique	Défis
	Force	Consistance		
			différenciation cellulaires	
Herpès simplex 2 <i>Chlamydia trachomatis</i>	+	+	La réponse inflammatoire induite par les IST peut faciliter l'infection par l'HPV	Contrôle de la confusion par des facteurs comportementaux sexuels
VIH	+	+++	Une déficience de l'immunité conduit à l'établissement d'une infection persistante à HPV	Dissocier les effets du comportement sexuel et la diminution de l'immunité
Polymorphisme HLA	+	+	Variabilité interindividuelle de la réponse immunitaire à l'infection à HPV	Faible puissance pour détecter les associations avec des allèles et haplotypes spécifiques
Polymorphisme Codon 72 p53	++	+/-	Variabilité biologique dans la liaison de E6 à p53	Mauvaise classification du génotypage; confusion par race; biais de sélection

* Le nombre de signes plus indiquant la force de l'association indique l'importance relative du risque relatif sous-jacent pour l'association, tandis que, par souci de cohérence, il indique le degré de preuve basé sur le degré de réplification de l'association en multiple études.

Parité :

Un nombre élevé de naissances vivantes a été considéré à façon consistante comme un facteur de risque du cancer du col utérin, indépendamment des facteurs liés aux comportements sexuels (par exemple, l'âge au premier rapport sexuel). Une association avec la parité est plausible dans le sens où les grossesses multiples peuvent avoir un effet cumulatif traumatique ou immunosuppresseur sur le col de l'utérus, facilitant ainsi l'acquisition de l'infection à HPV [85], ou que les effets hormonaux sur le col utérin induits par la grossesse pourraient affecter les éléments du génome du HPV réagissant à la progestérone [86]. En général, il existe une tendance linéaire dans la relation parité-risque, comme le montrent de grandes études en Amérique du Nord et en Amérique latine [87, 88]. L'enquête regroupant les femmes positives pour l'HPV dans l'analyse groupée multicentrique du CIRC a confirmé cette relation pour les deux, soit le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome, indiquant que parmi les femmes

infectées par l'HPV, la parité élevée augmente encore le risque du cancer du col invasif[89]. Cependant, la tendance à l'augmentation du risque avec une parité élevée semble être spécifique au carcinome épidermoïde. Un risque relatif de 3,8 du carcinome épidermoïde a été observé chez les femmes ayant eu sept grossesses à terme ou plus, par rapport à aucune grossesse. Dans une étude cas-témoin portant sur des participantes positives pour l'HPV, une parité élevée était associée à un risque accru du carcinome épidermoïde[90]. Des risques et tendances similaires ont été observés pour la CIN chez les femmes positives pour l'HPV, bien qu'avec moins de consistance[84]. Dans une étude prospective de suivi du développement d'une CIN à haut risque ou le cancer invasif du col portant sur des femmes positives pour l'HPV à haut risque, aucune association n'a été observée, bien que la parité globale parmi la cohorte soit relativement faible [91].

Contraceptifs oraux:

Un risque accru de cancer invasif du col chez les utilisatrices de contraceptifs oraux a été observé, en particulier parmi les utilisatrices à long terme, après ajustement pour la plupart des facteurs de confusion potentiels[92]. L'association semble être un peu plus forte pour l'adénocarcinome que pour le carcinome épidermoïde[93, 94]. La plausibilité de l'association repose sur le potentiel d'effets hormonaux sur les cellules du col utérin contenant l'HPV, car il a été démontré que la stimulation par les stéroïdes pouvait déclencher des événements liés à l'oncogène viral pouvant aboutir à l'intégration du virus dans le génome de l'hôte[86]. Les risques observés semblent être plus élevés pour la CIN, en particulier pour l'utilisation récente des contraceptifs oraux. Toutefois, ces associations peuvent être dues à un biais de détection, car les utilisatrices de contraceptifs oraux ont tendance à subir des examens gynécologiques plus fréquents que les non-utilisatrices, ce qui améliore la détection des maladies

précoces [95]. L'effet de l'utilisation à long terme des contraceptifs oraux était manifeste chez les femmes positives pour l'HPV dans l'étude multicentrique du CIRC, où un risque environ trois fois plus élevé de cancer invasif du col était observé chez les utilisatrices de contraceptifs oraux pendant au moins cinq ans, par rapport aux non-utilisatrices [89]. Cependant, des résultats plus récents suggèrent que l'utilisation à long terme des contraceptifs oraux chez les femmes positives pour l'HPV est inversement associée au risque de carcinome épidermoïde [90]. Dans les études sur la CIN parmi les cas positifs au HPV et les témoins, un risque accru a été observé dans certaines études mais pas chez d'autres [96]. Dans une étude, une association particulièrement forte a été observée pour l'adénocarcinome in situ (risque relatif = 17,1 pour l'utilisation actuelle des contraceptifs oraux) [97]. Les résultats d'un suivi prospectif des femmes positives pour l'HPV n'ont montré aucune association avec l'utilisation actuelle des contraceptifs oraux au début de l'étude [91]; Cependant, la durée d'utilisation des contraceptifs oraux n'a pas été évaluée dans cette étude.

Tabagisme:

Le tabagisme est un facteur de risque bien connu pour le cancer invasif du col et la CIN [98]. Un rôle pour le tabagisme, indépendant des comportements sexuels, a été observé pour la CIN, certaines études montrant une tendance positive avec le nombre de cigarettes fumées et la durée du tabagisme et des risques moindres pour les anciennes fumeuses [99, 100], tandis que d'autres n'ont pas réussi à trouver une association avec le tabagisme [101-104]. Fumer semble être un facteur de risque plus important pour les grades plus sévères de la CIN [99, 105-108], suggérant que cette variable agit à un stade ultérieur de l'histoire naturelle de la néoplasie cervicale. En fait, les résultats d'une étude comparant des femmes avec carcinome épidermoïde et carcinome in situ / CIN3 ont révélé que les probabilités chez les fumeuses versus les femmes ayant déjà

fumées étaient plus élevées chez les femmes atteintes de carcinome épidermoïde et avec CIS / CIN3, ce qui suggère que le tabagisme pourrait être impliqué dans la progression de la maladie (Thomas et al., 2002). Parmi les analyses restreintes aux femmes positives pour l'HPV, un risque environ 2 fois plus élevé du cancer invasif du col ainsi que de la CIN était observé chez les anciennes fumeuses versus les jamais fumeuses et aussi chez les fumeuses actuelles versus jamais fumeuses [90, 96]. Dans une autre étude, le risque prospectif de développement d'une CIN de haut grade ou d'un cancer invasif du col parmi les femmes positives pour l'HPV était multiplié par au moins trois fois chez les fumeuses actuelles ou anciennes fumeuses par rapport à la situation de départ [91]. Une action cancérogène directe de la cigarette sur le col de l'utérus est concevable puisque des métabolites de la nicotine sont présents dans la glaire cervicale des fumeuses [85]. Un autre mécanisme plausible pour le tabagisme dans la carcinogénèse cervicale est la suppression de la réponse immunitaire locale à l'infection par HPV [109, 110]. Curieusement, le tabagisme semble exercer un effet protecteur contre le développement d'une infection persistante à HPV [108, 111], un critère intermédiaire critique dans la genèse des lésions cervicales. Le rationnel biologique de cette trouvaille n'est pas clair.

Régime alimentaire:

Une grande attention a été accordée au rôle des facteurs alimentaires et des micronutriments sériques dans l'étiologie du cancer invasif du col [112]. Les études épidémiologiques sur les risques de CIN et du cancer invasif du col ont été relativement consistantes, indiquant des effets protecteurs de la consommation de fruits et légumes, de bêta-carotène et des vitamines A, C et E [113-118], bien qu'aucune association n'a été trouvée dans certaines études [100, 119]. Aussi, dans deux autres études, une association positive, plutôt qu'inverse, a été observée avec la bêta-carotène alimentaire [120, 121]. D'autres

nutriments qui ont été inversement associés au risque du cancer du col utérin incluaient le lycopène[114, 122], tocophérols[122-124]. L'association entre le rétinol et le cancer du col utérin était moins consistante[120, 122, 125], bien que les résultats d'une étude suggèrent que les aliments riches en vitamine A et en rétinol peuvent non seulement réduire le risque de lésions in situ et invasives, mais peuvent aussi réduire le taux de progression du cancer in situ vers le cancer invasif[121]. Il y a une grande plausibilité biologique pour un effet protecteur du régime dans la genèse d'une néoplasie cervicale. Les caroténoïdes, les tocophérols et l'acide ascorbique sont de puissants antioxydants capables de réduire les radicaux réactifs intracellulaires, empêchant ainsi les dommages potentiels d'ADN[126]. La bêta-carotène, en particulier, peut avoir une propriété supplémentaire favorable en tant que précurseur métabolique de l'acide rétinoïque, qui agit en modulant la croissance et la différenciation des cellules épithéliales. Des facteurs alimentaires peuvent également jouer un rôle dans l'immunité cervicale[109, 117]. Cependant, il est difficile d'évaluer l'effet des facteurs nutritionnels en raison des difficultés méthodologiques rencontrées pour mesurer les micronutriments en circulation, mais aussi pour obtenir des informations raisonnablement précises sur la consommation alimentaire lors des entretiens, ainsi que des facteurs de confusion possibles, tels que le tabagisme et l'utilisation des contraceptifs oraux[126].

Autres infections sexuellement transmissibles:

Bien que l'attention portée aux IST en tant que facteur de risque de cancer invasif du col ait diminué après la découverte de HPV, on s'est récemment intéressé à réévaluer le rôle des IST, en particulier du l'HSV2 et de *Chlamydia trachomatis* comme cofacteurs possibles de l'infection à HPV. Un mécanisme possible permettant aux IST d'agir en tant que cofacteur du HPV consiste à induire une inflammation locale, facilitant ainsi l'acquisition de l'infection à

HPV via des traumatismes de l'épithélium cervical. En général, une association entre *Chlamydia trachomatis* et cancer invasif du col et de ses précurseurs a été relativement consistante [127-129], bien que des confusions résiduelles dues à l'HPV ne puissent être exclues. Dans une étude impliquant des pays de l'étude multicentrique du CIRC (Brésil et Philippines), un risque relatif de 2,1 pour la positivité *Chlamydia trachomatis* a été observé chez les femmes positives pour l'HPV [130]. En outre, l'effet semblait plus pertinent pour le carcinome épidermoïde que pour l'adénocarcinome. Une augmentation du risque de positivité au HSV2, ajustée pour le statut d'HPV, a également été démontrée [127, 131], bien que cela n'ait pas été consistant [132-134]. Une méta-analyse d'études longitudinales cas-témoins nichées n'a également montré aucune association globale entre l'HSV2 et le développement d'un cancer invasif du col ou d'une CIN de haut grade [134]. Cependant, dans les études cas-témoins réalisées par le CIRC auprès de femmes positives pour l'HPV, un risque accru de 2 et 3 fois de cancer invasif du col et d'adénocarcinome, respectivement, a été observé dû à la séropositivité au HSV2. Parmi les femmes séropositives pour le VIH, les maladies associées au HPV, notamment les verrues génitales et les tumeurs malignes du tractus anogénital inférieur, et les infections latentes du HPV sont particulièrement fréquentes [135-137]. L'infection à VIH altère l'immunité à médiation cellulaire, augmentant ainsi le risque d'infections telles que le HPV. Les estimations de la prévalence du HPV chez les femmes séropositives pour le VIH dans diverses études vont de 40 à 95%, tandis que l'équivalent chez les femmes séronégatives pour le VIH est de 23 à 55%. Des figures équivalentes pour les estimations de la prévalence CIN sont respectivement de 10 à 36% et de 1 à 12% [138-142]. À la fin de 1992, en raison de la fréquence de ces constatations fortuites, les « Centers for Disease Control » ont élargi la liste des affections définissant le sida pour inclure le cancer invasif du col utérin. Elle incluait également une CIN de haut grade parmi les catégories

cliniques pour la surveillance des femmes séropositives pour le VIH[143]. Une méta-analyse de plusieurs études publiées entre 1986 et 1998 a montré que l'infection par le HPV et le VIH semble interagir de manière synergique pour augmenter le risque de la CIN, avec une médiation supplémentaire en fonction du degré d'immunosuppression[144].

3.3. Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin:

3.3.1. Évolution de la terminologie des lésions précancéreuses:

La première description de lésion précancéreuse intraépithéliale a été réalisée par Sir John Williams en 1888[145]. Des descriptions ultérieures des “ premières modifications histologiques du cancer du col utérin “ en tant que carcinome de surface ou carcinome intraépithélial, et ultérieurement carcinome in situ (CIS), reflète les descriptions histologiques de cellules qui ressemblent morphologiquement à un cancer mais qui n'ont pas envahi la membrane basale [17Y19]. L'identification du CIS a créé une approche clinique à deux niveaux favorisant l'hystérectomie chez les femmes atteintes du CIS et l'absence de traitement pour les femmes qui n'en avaient pas (Figure n°14).

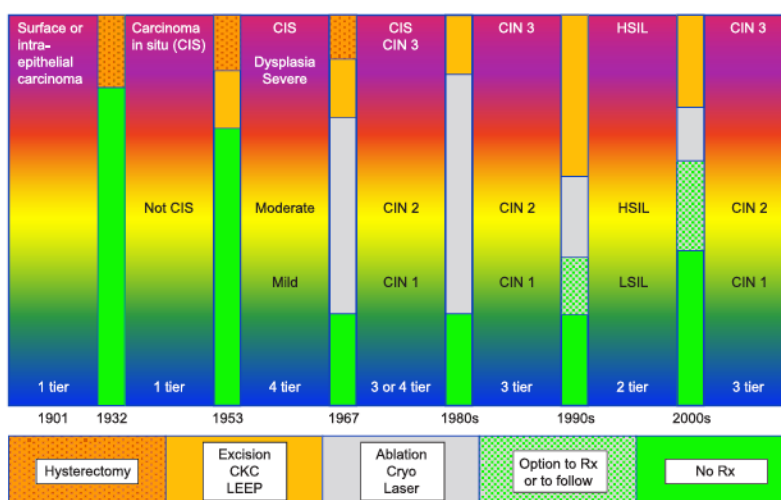


Figure 14 : Modifications de la terminologie des lésions cervicales.

Nombre de niveaux utilisés pour décrire les lésions précancéreuses au fil du temps avec les options de prise en charge correspondantes (procédure). CKC= conisation à bistouri froid; Cryo = cryothérapie; RX, traitement. CIN

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

= lésion intraépithéliale cervicale; LSIL = LIEBG pour lésion intraépithéliale de bas grade; HSIL = LIEHG pour lésion intraépithéliale de haut grade.

Au début des années 50, il était de plus en plus évident que le col de l'utérus présentait des lésions superficielles présentant des aspects histologiques anormales qui ne remplissaient pas les critères du CIS. Ces lésions semblaient avoir un risque plus faible de d'évoluer vers un cancer que le CIS le fait. Une variété de termes confusa été développée pour ces lésions de surface, notamment l'anaplasie et l'hyperplasie des cellules basales. En 1952, Reagan et Hicks[146] ont inventé le terme «hyperplasie atypique des anomalies du col utérin» avec «un degré de différenciation supérieur à celui du CIS et un risque moindre de développement ultérieur vers le cancer». L'année suivante, ils ont remplacé ceci par «dysplasie», qu'ils ont qualifiée de légère, modérée ou sévère[147]. Le terme «dysplasie» est dérivé du mot Grec dys pour «mauvais» et plasia pour «formation» et a été utilisé dans de nombreux domaines de la médecine, généralement pour décrire un processus non malin.

Jusqu'à plus tard dans les années 1950, des pathologistes et des cliniciens ont fait valoir que le CIS n'était pas le précurseur du cancer du col utérin, mais la découverte commune de CIS adjacente au cancer du col utérin, et l'incidence presque identique des deux lésions a finalement scellé ce lien[148, 149]. Bien que beaucoup aient reconnu la difficulté de différencier la dysplasie sévère du CIS, les femmes atteintes du CIS ont continué à être traitées par hystérectomie, tandis que les femmes souffrant de dysplasie sévère ont été plus souvent traitées par conisation au bistouri froid.

En 1956, Koss et Durfee[150] ont décrit des cellules avec un cytoplasme ballonné, en les étiquetant koilocytes du mot Grec «espace vide», et ont noté une similarité avec les descriptions de la dysplasie légère de Reagan. En 1976, Meisels et Fortin[151] ont lié l'atypie koilocytaire au HPV. Le changement le plus profond de la terminologie histologique cervicale est survenu en 1969 lorsque Richart a proposé que la carcinogenèse cervicale était un continuum de

maladies allant de la dysplasie légère au cancer du col utérin [152, 153]. En raison de son spectre morphologique, il a inventé le terme néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) pour souligner son association en tant que précurseur du cancer. La dysplasie légère était alors appelée maintenant CIN1; dysplasie modérée, CIN2; et dysplasie sévère, CIN3. Richart a constaté une absence de preuves objectives en faveur de la division arbitraire de la CIN en deux maladies, la dysplasie et le CIS, et donc de baser le traitement sur une telle distinction n'était pas valable. Étant donné que tous les degrés de CIN étaient considérés comme un continuum du cancer, le traitement de tous, basé sur la taille et l'emplacement de la lésion, est devenu une pratique fréquente. Le traitement d'anomalies même mineures induites par l'HPV a rapidement menacé de surcharger la capacité chirurgicale en milieu hospitalier du traitement des lésions précancéreuses cervicales. En réponse, les méthodes de traitement destructeur au cabinet (consultation externe) ont d'abord été développées, la cryothérapie, puis la vaporisation au laser CO₂. Cependant, la tradition et l'incompréhension persistantes sur la nature précancéreuse du CIS ont conduit difficilement à l'abandon du terme et l'utilisation de l'hystérectomie comme traitement de premier choix principal pour les femmes atteintes du CIS s'est poursuivie. À la fin des années 1980, la biologie du HPV et l'oncogénèse cervicale étaient de mieux en mieux comprises. De plus, la subjectivité de la différenciation entre CIN 2 et CIN 3 est devenue apparente. Cela a conduit à une reconnaissance croissante du fait qu'un système à deux niveaux de lésions intraépithéliales de grade bas et haut grade était plus pertinent sur le plan biologique et reproductible sur le plan histologique par rapport à la terminologie à trois niveaux CIN 1, CIN 2 et CIN 3 [28Y30]. La création de la terminologie de la cytologie du système de Bethesda en 1988 a soutenu une division similaire de bas grade et de haut grade [154]. Cependant, la promotion d'une terminologie à deux niveaux pour l'histologie dans les années 90 n'a reçu l'appui officiel

d'aucune organisation professionnelle et n'a jamais été largement adoptée. Les Lignes directrices consensuelles de l'ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) de 2001 et 2006 pour la prise en charge clinique des anomalies histologiques cervicales utilisent une terminologie à deux niveaux pour le col de l'utérus, sauf chez les adolescentes et les jeunes femmes atteintes de CIN 2 et CIN 3 [155, 156]. Cette exception dans les directives consensuelles de l'ASCCP a perpétué le recours clinique à une terminologie à trois niveaux pour l'histologie du col utérin dans la prise en charge des adolescentes et des jeunes femmes. Deux changements importants dans la prise en charge de la néoplasie intraépithéliale ont commencé dans les années 1990: la prise en charge par expectative de la CIN 1 et la résection au cabinet (consultation externe) d'un pré-cancer de haut grade (CIN 2, 3) au moyen de la procédure de résection électrochirurgicale à l'anse (LEEP). Contrairement aux transitions antérieures qui correspondaient à des changements de terminologie, celles-ci reposaient en grande partie sur une meilleure compréhension du caractère transitoire de la plupart des lésions CIN 1 et sur une technologie améliorée de résection avec LEEP pouvant être réalisée en toute sécurité dans un cabinet/consultation externe (voir Figure n°14). Au cours du nouveau millénaire, de nouveaux débats ont eu lieu sur l'adoption d'une terminologie à deux niveaux de haut et bas grade pour toutes les lésions intraépithéliales associées au HPV du tractus anogénital [34Y36]. La principale préoccupation concernant l'adoption d'un système à deux niveaux pour l'histologie du col utérin est que les lignes directrices relatives à la prise en charge de la CIN 2, 3 chez les adolescentes et les jeunes femmes favorisaient la prise en charge de la CIN 2 avec la possibilité de suivre les lésions rapportées CIN 2, 3 mais pas CIN 3 [156-158]. Les contre arguments avancés pour l'adoption d'un système à deux niveaux comprennent le fait reflète mieux la biologie connue de la maladie associée à l'HPV, que la variabilité diagnostique est réduite et que la prise en charge est fondée sur de

nouvelles divisions terminologiques améliorent les résultats pour les patients[159].La conférence de consensus CAP-ASCCP LAST répond à ces préoccupations.

3.3.2. Cytopathologie des lésions précancéreuses et cancéreuses :

Un certain nombre de systèmes ont été utilisés pour tenter de classer les modifications visibles des frottis cervicaux de manière fiable et cliniquement pertinente pour la prise en charge des anomalies détectées par dépistage. Tous les systèmes sont basés sur la détection des frottis cervicaux, d'un nombre relativement petit de cellules présentant des aspects cytologiques d'une infection à HPV productif et des différents niveaux de pré-cancer histologique. La manière dont ces modifications sont regroupées a fait l'objet de nombreuses controverses, reflétant la difficulté de faire correspondre la morphologie cellulaire des cellules isolées au diagnostic histologique, puis au traitement. Le rapportage des résultats des frottis cytologiques est essentiellement basé sur le système de Bethesda. Le Tableau n°4 présente l'interprétation des frottis selon le système de Bethesda 2014.

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

Interprétation des frottis cytologiques selon Bethesda 2014
Négative pour lésion intraépithéliale ou cancer
Quand il n'y a aucune preuve de cellule néoplasique, indiquez-le dans la catégorisation générale ci-dessus et / ou dans la section Interprétation / résultats du rapport - qu'il y ait ou non des organismes ou d'autres résultats non néoplasiques
Aucune néoplasie trouvée (facultatif de signaler; liste non exhaustive)
• Pas de modification néoplasique cellulaire
○ Métaplasie malpighienne
○ Modification kératosique
○ Métaplasie tubaire
○ Atrophie

Interprétation des frottis cytologiques selon Bethesda 2014
○ Modification associée à la grossesse
• Modifications cellulaires réactives associées à:
○ Inflammation (y compris réparation typique)
• Lymphocytaire (folliculaire) cervicite
○ Radiation
○ Contraceptif dispositif intra-utérin
• État de cellules glandulaires post hystérectomie
Organismes
• Trichomonas vaginalis
• Les organismes fongiques morphologiquement compatibles avec Candida spp.
• Modification de flore évoquant la vaginose bactérienne
• Les bactéries morphologiquement compatibles avec Actinomyces spp.
• Modifications cellulaires compatibles avec le virus de l'herpès simplex
• Modifications cellulaires compatibles les cytomégalovirus
Autres
• Cellules endométriales (chez les femmes de 45 ans et plus), (spécifier si « négative pour lésion intraépithéliale malpighienne)
Anomalies de cellules épithéliales malpighiennes
• Cellules atypiques malpighiennes
○ de signification indéterminée (ASC - US)
○ Ne permet pas d'exclure une LIEHG (ASC - H)
• Lésion intraépithéliale de bas grade (LIEBG), comprend :
○ HPV / dysplasie légère / CIN 1
• Lésion intraépithéliale de haut grade (LIEHG), comprend :
○ Dysplasie modérée et dysplasie sévère, carcinome in situ; CIN 2 et CIN 3
○ avec caractéristiques suspectes d'invasion (si l'invasion est suspectée)
• Carcinome épidermoïde
Cellules glandulaires
• Atypiques
○ Cellules endocervicales (non spécifié ailleurs ou spécifier en commentaire)
○ Cellules glandulaires (non spécifié ailleurs ou spécifier en commentaire)
• Atypiques
○ cellules endocervicales, en faveur des néoplasies
○ cellules glandulaires, en faveur des néoplasies
• Adénocarcinome endocervical in situ
○ Endocervical
○ Endométrial
○ Extra-utérin
○ non spécifié par ailleurs (NOS)
Autres néoplasmes malignes (préciser)

3.3.3. Critères diagnostiques des lésions précancéreuses:

Conceptuellement, la lésion intraépithéliale de bas grade (LIEBG) est la manifestation morphologique de la différenciation dépendante de l'expression d'un programme de production de virions d'HPV sur des cellules malpighiennes de l'hôte. Ceci se caractérise par une prolifération de cellules de type basal qui ne dépasse pas le tiers de l'épaisseur de l'épithélium. L'activité mitotique est confinée à cette zone inférieure; et, pour la plupart des LIEBG, les mitoses ne sont pas anormales. Dans les deux tiers supérieurs de l'épithélium, les cellules se différencient et gagnent le cytoplasme; cependant, une hypertrophie nucléaire survient également, de sorte que le rapport nucléo-cytoplasmique reste augmenté. Les noyaux sont hyperchromatiques, présentent souvent des irrégularités dans la membrane nucléaire et les cellules développent fréquemment des vacuoles de type halo autour du noyau, qui, conjointement avec les anomalies nucléaires, est appelé koilocytose ou effet cytopathique du HPV (Figure n°15).

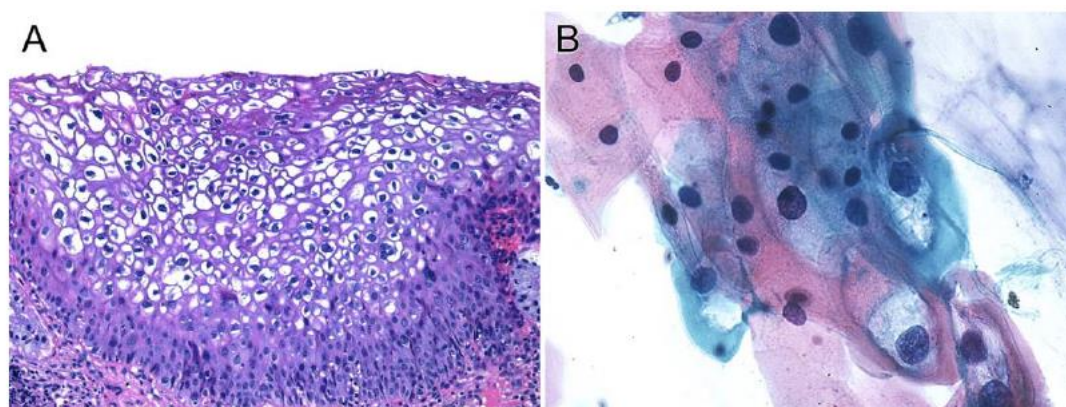


Figure 15 : Lésion intraépithéliale de bas grade.
(A) Histologie et (B) Cytologie de la lésion intraépithéliale de bas grade précédemment désignée comme lésion intraépithéliale cervicale (CIN1) ou dysplasie malpighienne modérée [160].

De manière critique, toutes les lésions intraépithéliales (LIE) présentent des anomalies histocytologiques dans toutes les couches de l'épithélium, mais la distinction entre la LIEBG et la LIEHG est conceptuellement basée sur le point de savoir si la lésion est le résultat d'une infection en transformation par l'expression anormale des gènes viraux de la région précoce E6 et E7 ou

non. Morphologiquement, cela se traduit par le fait que le pathologiste pense ou non que la lésion reste sous «contrôle» du programme de production virale, par opposition au compartiment en prolifération qui se réplique de manière moins contrôlée et recouvre davantage l'épithélium.

Par conséquent, les LIEHG incluent les CIN2 et CIN3 / CIS. La CIN2 présente la concordance inter-observateur la plus faible de tous les diagnostics histologiques cervicaux[161]. Plus de la moitié des biopsies de CIN2 provenant des pièces réséquées présente une CIN3 comme diagnostic final, en partie à cause d'une erreur de prélèvement et en partie à cause de la variabilité interprétative. Aucun biomarqueur ne définit un état intermédiaire distinct de la CIN2 et le consensus actuel est que la CIN2 est un mélange de CIN1 biologique (c.-à-d. infection productive) et CIN3 (c.-à-d. précancéreux), la nature réelle de ces problèmes est confondue avec les problèmes de variabilité du prélèvement biopsiquecolposcopique et de variabilité interprétative pathologique. Ces concepts s'appliquent également à la fois aux prélèvements cytologique et histologique[162]. Cependant, chez les femmes qui souhaitent maintenir leur fertilité, les cliniciens peuvent demander la distinction entre la LIEHG (CIN2) et la LIEHG (CIN3) afin de permettre la possibilité d'une régression de la LIEHG (CIN2) sous un suivi clinique attentif, épargnant ainsi potentiellement aux femmes en âge de procréer les complications possibles d'une résection cervicale. La LIEHG se caractérise par la prolifération cellulaire. Les cellules ont des noyaux anormaux avec une taille nucléaire accrue, des membranes nucléaires irrégulières, et un rapport nucléo-cytoplasmique élevé accompagné d'aspects mitotiques. Il y a peu ou pas de différenciation cytoplasmique, puisque que le compartiment cellulaire en prolifération s'étend en haut, le milieu ou le tiers (LIEHG [CIN2]) ou le tiers superficiel (LIEHG [CIN3]) de l'épithélium. Les aspects mitotiques sont plus abondants à tous les niveaux de l'épithélium (en particulier les couches supérieures) que dans la LIEBG, et des

aspects mitotiques anormaux sont fréquemment présents (Figure n°16). Dans les cas problématiques, l'application minutieuse de l'immuno-marquage de la protéine p16, décrite par le projet LAST, est maintenant bien établi comme moyen complémentaire de distinguer les imitateurs de la vraie LIEHG et d'aider à séparer la LIEBG de la LIEHG dans les cas limites [163].

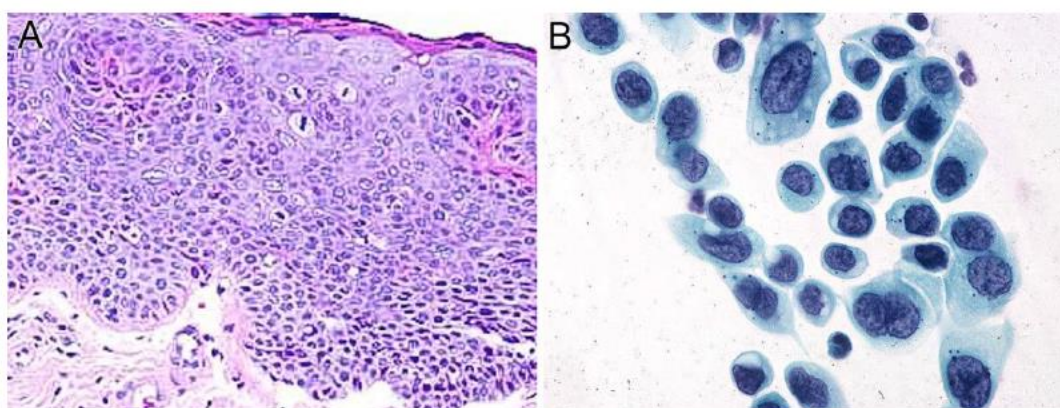


Figure 16 : Lésion intraépithéliale de haut grade.
(A) Histologie et (B) cytologie cervicale de la lésion intraépithéliale de haut grade précédemment désignée comme néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN3) ou dysplasie malpighienne sévère [160].

3.3.4. Utilité des biomarqueurs pour le diagnostic des lésions intraépithéliales du col utérin :

Les limitations qui existent avec les stratégies de diagnostic actuelles ont accéléré l'utilisation de méthodes alternatives, plus objectives, en complément de l'histologie, afin de résoudre des cas difficiles à diagnostiquer et incertains. Avec les énormes progrès réalisés ces dernières années dans les technologies de profilage génique et de découverte de biomarqueurs, plusieurs biomarqueurs moléculaires ont été décrits pour la CIN et le cancer du col utérin, dont beaucoup sont impliqués dans des altérations moléculaires induites par l'HPV. Un certain nombre de ces marqueurs ont déjà été testés et validés pour identifier les cellules dysplasiques dans les prélèvements de frottis cervicaux. Ils ont donc le potentiel de renforcer et d'améliorer les performances actuelles du dépistage du cancer du col utérin et, dans certains cas, ont un potentiel thérapeutique [164]. De ces biomarqueurs, les plus utilisés sont les protéines Ki-

67 et p16. D'autres biomarqueurs comprennent la topoisoméraseIIa (TOP2A), la survivine, la MYBL2 (Myeloblastosis Viral OncogeneHomolog (Avian)-Like 2) et certains des marqueurs de maintenance du mini-chromosome (MCM) montrent des résultats prometteurs. Une sélection de ceux-ci sera discutée en détail ci-dessous.

- **La protéine Ki-67 :**

La protéine Ki-67 est un marqueur cellulaire de prolifération qui est exprimée à toutes les phases du cycle cellulaire, à l'exception de G0. Bien que la protéine Ki-67 ait été utilisée comme marqueur de la prolifération cellulaire et comme aide de la stadification de la CIN, on ne pense pas qu'elle soit impliquée spécifiquement dans le processus carcinogène cervical[165-169]. Il a été démontré que l'analyse immunoquantitative de Ki-67 des biopsies de CIN1 et CIN2 a une forte valeur prédictive indépendante pour le grade et la progression de la maladie[165-167]. Il existe également des preuves évidentes de la valeur pronostique de la coloration de Ki-67 dans la CIN, des rapports suggérant que la coloration Ki-67 est supérieure à la classification histopathologique standard pour prédire la progression de la CIN[66]. Kruse et al.[168], présentent un modèle attractif de risque de progression de Ki-67 qui évalue l'indice de stratification (Si90) et le pourcentage de cellules positives au Ki-67 dans le tiers moyen de l'épithélium afin de classer les femmes dans la catégorie de progression «faible risque» ou «haut risque ». Les femmes à faible risque sont classées comme telles, où il y a Si90 combiné à moins de 0,57% de cellules positives au Ki-67 dans le tiers moyen et moins de 30% de cellules positives pour Ki-67. Tous les autres scores sont considérés comme présentant un risque élevé, avec une reproductibilité élevée rapportée par les pathologistes[168]. Plusieurs autres rapports ont décrit l'utilité de Ki67 dans une approche combinée avec plusieurs marqueurs supplémentaires, notamment p16INK4a, MCM2 et TOPO2A. La coloration Ki67 dans les CIN de haut grade

(CIN2 / 3) est essentiellement nucléaire, bien que les profils de coloration rapportés pour toutes les lésions CIN ne soient pas nécessairement caractéristiques et qu'une discordance ait été observée[169].

- **La protéine p16INK4a (CDKN2A):**

La protéine p16INK4a est l'un des biomarqueurs les plus largement étudiés dans les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. La p16INK4a est un inhibiteur de la kinase dépendant de cycline (CDK4 / 6) impliquée dans la régulation du cycle cellulaire à travers le complexe du gène du rétinoblastome. Les niveaux cellulaires de la protéine p16INK4a sont généralement faibles, mais il a été constaté qu'ils étaient régulés positivement dans les cellules cervicales infectées par l'HPV en raison de l'inactivation du complexe Rb par l'oncoprotéine E7 de l'HPV. La protéine E7 perturbe la protéine du rétinoblastome de sa liaison au facteur de transcription E2F et favorise ainsi la progression du cycle cellulaire, un commutateur moléculaire généralement activé par la CDK4 / 6. Les cellules infectées par l'HPV qui produisent l'oncoprotéine E7 expriment fortement la p16 pour contrecarrer l'activation irrégulière du cycle cellulaire; cependant, comme la protéine E2F n'est plus libérée par l'action de CDK4 / 6, l'expression de p16 n'a aucun effet sur l'activation du cycle cellulaire et s'accumule dans la cellule au fil du temps. En conséquence, la protéine p16INK4a peut être utilisée comme marqueur de substitution d'une infection active à HPV à haut risque. La surexpression de p16INK4a a été démontrée dans les CIN et les cancers du col utérin[170-173], ce qui augmente avec le degré de gravité de la maladie[171, 174]. Plus récemment, la protéine p16INK4a a été décrite comme un marqueur de progression, car sa surexpression est fortement associée à des lésions CIN2 confirmées histologiquement[175]. Des études sur les préparations de frottis et le matériel de biopsie ont montré une surexpression significative de p16INK4a

dans la CIN et dans les lésions intraépithéliales glandulaires[176, 177] (Figure n°17 A et 1C). De plus, une forte corrélation entre l'expression de la protéine p16INK4a dans les dysplasies cervicales et la présence d'une infection à HPV à haut risque a été démontrée[178]. Dans cette section, nous nous concentrerons sur l'expression de p16INK4a dans des pièces d'histologiques. Une méta-analyse de l'immunomarquage de p16INK4a sur des prélèvements cervicaux cytologiques et histologiques a estimé que 2% des biopsies normales et 38% des CIN1 présentaient une coloration diffuse pour p16INK4a, par rapport 68% des CIN2 et 82% des CIN3[177].

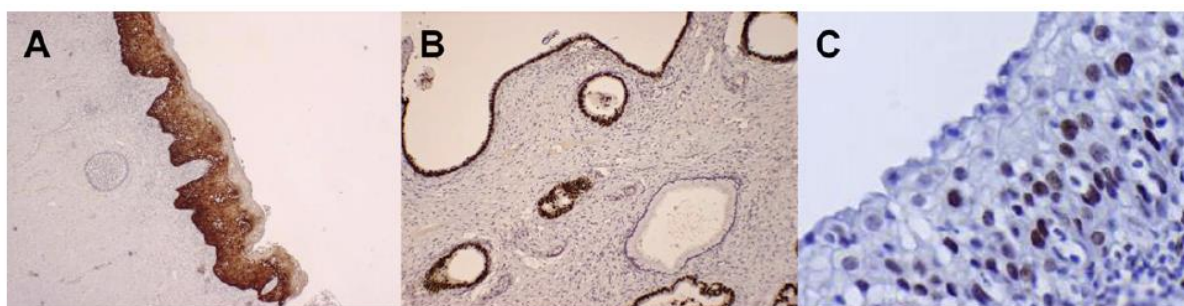


Figure 17 : Biomarqueur de la CIN.

(A) coloration immunohistochimique de p16INK4A dans la CIN2; (B) coloration immunohistochimique de MCM3 dans la lésion intraépithéliale glandulaire; (C) Coloration immunohistochimique de MCM3 dans la métaplasie en cours de maturation. CIN = néoplasie intraépithéliale cervicale. MCM = minichromosomique de maintenance [179].

Le profil de coloration de p16INK4a dans la biopsie cervicale et l'excision à grande anse des échantillons de la zone de transformation est généralement nucléaire, bien que la coloration cytoplasmique ait également été montrée (Figure n°18A). Aucune recommandation claire, cependant, n'a été produite pour l'évaluation histopathologique de la coloration nucléaire par rapport à la coloration cytoplasmique ou même de l'intensité de la coloration. Le système de notation semi-quantitatif décrit par Klaes et al.[172], est l'approche la plus largement utilisée. Ce système de notation définit moins de 1% de cellules positives en tant que coloration négative, moins de 5% de cellules positives en tant que coloration sporadique, une coloration positive de 5 à 20% définie comme une coloration focale et une coloration positive à moins de 25%

est considérée comme une coloration diffuse. Dans l'ensemble, on considère qu'un profil de coloration diffus, positif, parabasal est évocateur d'une infection à HPV oncogène en transformation et d'une lésion accompagnée de CIN de haut grade, alors que l'immunoréactivité de p16INK4a limitée à la partie inférieure de l'épithélium (un tiers), une coloration focalisée dispersée ou l'absence de coloration est révélatrice d'un diagnostic de CIN1 [174, 180-183]. À l'appui de cela, Negri et al. [176] ont évalué le rôle de p16 dans la prédiction des lésions CIN1 susceptibles de progresser vers CIN3 au terme d'un suivi de quatre ans. Les chercheurs ont conclu que, bien que p16 puisse être exprimée dans des lésions malpighiennes de bas grade (CIN1) qui subissent une régression spontanée, les cas de coloration diffuse (> 25% de cellules colorées) avaient nettement plus tendance à évoluer vers une lésion de haut grade que les cas négatifs à la p16.

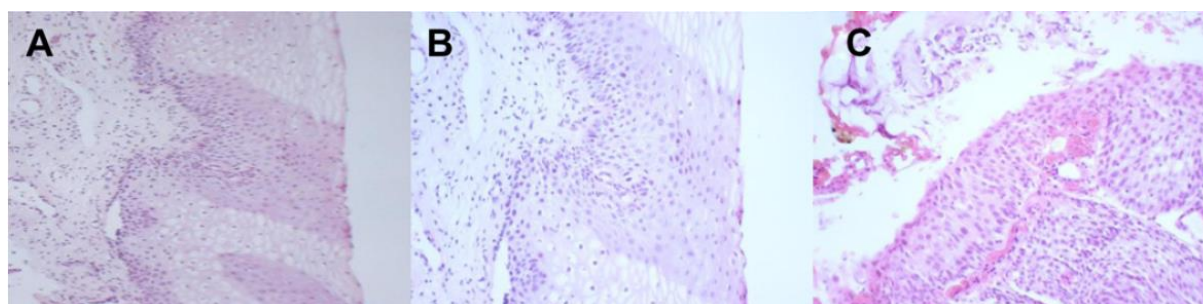


Figure 18 : Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine de la CIN.
(A) et (B) représente un cas de CIN1, (C) représente une lésion CIN2 et CIN3 du col.

Des preuves évidentes montrent qu'une interprétation combinée de la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H & E), et à p16INK4a constitue une bonne approche pour améliorer la précision du diagnostic. Il a été démontré que cette approche combinée réduisait le nombre de diagnostics de CIN de haut grade et semblait rassurer davantage les pathologistes dans le classement de certaines des lésions de bas grade les plus difficiles [75, 181, 184]. De même, une incidence réduite de cas manqués de CIN de haut grade a été rapportée lorsqu'une approche combinée de coloration H & E et p16INK4a est utilisée [75,

184]. Malgré cela, les histopathologistes hésitent encore beaucoup à incorporer la coloration p16INK4a dans le répertoire de routine des tests gynécologiques. Cette réticence peut en partie provenir de la confusion qui entoure la littérature (c'est-à-dire la corrélation de la positivité de p16INK4a et de l'intégration, et la gradation de la positivité de de p16INK4a). Différentes études utilisent différents anticorps et interprètent différemment l'intensité de la coloration. Afin de mettre en œuvre la coloration de p16INK4a dans la gynécopathologie de routine, des protocoles standardisés d'interprétation de l'immunoréactivité de p16INK4a, avec des anticorps validés et des profils de notation normalisés, sont nécessaires. Par ailleurs, l'interprétation de la coloration de p16INK4a peut être entravée par la coloration de cellules non dysplasiques. Les cellules endométriales, métaplasiques et endocervicales, ainsi que la métaplasie tubo-endométrioïde, ont toutes été observées comme coloration positive de la p16INK4a [185]. Les cytologistes et les histopathologistes qualifiés devraient être capables de distinguer les cellules bénignes des cellules anormales afin d'interpréter avec précision l'immunocoloration de p16INK4a.

- **Les protéines de la topoisomérase IIa et le minichromosome de maintenance :**

La topoisomérase IIa (TOP2A) est une enzyme nucléaire impliquée dans la réplication de l'ADN. Son expression est liée au cycle cellulaire, les niveaux d'expression les plus faibles se produisent dans les phases G0 et G1 du cycle cellulaire. Des études de profilage de l'expression génique ont montré une expression accrue de TOP2A dans les lignées cellulaires du cancer du col utérin et le cancer invasif du col utérin [186, 187]. L'analyse immunohistochimique a également montré une augmentation des niveaux d'expression de la protéine TOP2A dans la CIN et le cancer du col de l'utérus par rapport à l'épithélium

cervical normal[188, 189]. Le minichromosome de maintenance (MCM2) fait partie de la famille de protéines accordant une licence d'ADN, impliquée dans l'octroi d'une licence d'ADN pour la réplication, et est donc un marqueur de prolifération. Ce processus de licence d'ADN nécessite l'assemblage réglementé de complexes pré-réplicatifs comprenant des protéines MCM, la protéine 6 de contrôle de la division cellulaire (cdc6) et cdt1, sur les origines de la réplication dispersées le long de chaque chromosome [60]. Les protéines Cdc6 et cdt1 agissent en tant que protéines chargeant MCM. Une fois chargé sur l'origine de la réplication, le complexe MCM forme un anneau hexamérique, qui agit comme un moteur rotatif qui pompe l'ADN le long de son axe hélicase. Au fur et à mesure que la réplication de l'ADN se poursuit, les protéines MCM sont phosphorylées, le complexe MCM se dissocie de la chromatine et empêche la liaison de l'ADN jusqu'à la fin de la mitose, par l'inactivation de ses facteurs de charge, cdc6 et cdt1. L'inactivation de Cdc6 est obtenue par phosphorylation, alors que cdt1 est inactivée par liaison à son inhibiteur, geminine[190, 191]. La surexpression de MCM 2,4,5 et 6, cdc6 et cdt1 ont toutes été identifiées dans des expériences de profilage de l'expression génique[186, 187], conformément au postulat selon lequel la dérégulation du cycle cellulaire est un facteur clé du développement du cancer du col utérin. Les analyses immunohistochimiques et les études de réactions en chaîne de la polymérase ont montré une surexpression de cdc6, MCM3 et MCM5 dans les cancers du col de l'utérus[192-194] (Figure n°17 B et C).

ProExC est un dosage immuno-cytochimique composé de deux anticorps monoclonaux dirigés contre les protéines TOP2A et MCM2. Des études utilisant ProExC ont décrit des profils de coloration caractéristiques observés dans la CIN,[169, 195], qui semblent augmenter avec l'augmentation du nombre de maladies[196]. Le profil de coloration dans la CIN de haut grade montre une forte coloration nucléaire dans plus de 50% des cellules dysplasiques, alors que

dans la CIN de bas grade, on observe différents degrés de cellules positives dispersées[169]. Dans une approche combinée avec l'immunocoloration de p16, ProExC démontre une spécificité plus élevée mais une sensibilité plus faible que la coloration de p16 pour la détection de CIN3[196], suggérant qu'une approche combinée utilisant ces deux biomarqueurs puisse être utilisée conjointement pour distinguer les CIN 2/3 de ses mimiques dans les pièces de biopsie cervicale[196]. L'utilité de ProExC pour le diagnostic des CIN de bas grade est plus controversée.

- **La protéine survivine:**

La protéine survivine est un membre de la famille des inhibiteurs des protéines de l'apoptose récemment découvert. Elle est supposée avoir un rôle dans la mort et la division cellulaires. La surexpression de la survivine a été démontrée dans un large éventail de cancers[197], y compris le cancer du col utérin [186]. Son expression est associée à une résistance au traitement, à un risque accru de récurrence et à un faible taux de survie[197]. L'expression de la protéine de la survivine et de l'ARNm dans le pré-cancer du col utérin augmente avec l'augmentation du degré de dysplasie et est associée à une infection à HPV à haut risque[198-200]. La dégradation de la protéine suppresseur de tumeur p53, due à l'interaction avec les oncoprotéines E6 de l'HPV, est suggérée comme le mécanisme de la surexpression de la survivine dans la dysplasie cervicale[199]. La protéine MYBL2/MYBL2 (B-MYB) est un membre de la famille des proto-oncogènes MYB codant pour des protéines de liaison à l'ADN. Ces protéines sont impliquées dans la prolifération cellulaire et le contrôle de la différenciation cellulaire[201]. Il a été démontré que ses niveaux de transcription étaient étroitement régulés au cours du cycle cellulaire par un mécanisme dépendant de E2F, induit à un niveau élevé uniquement aux phases G1 et S tardives[202]. Cela suggère que la protéine MYBL2 est impliquée dans

l'activation de gènes impliqués dans la progression de phase G1 / S. Il a également été démontré qu'elle joue un rôle dans la prévention de l'apoptose [203] et que, de plus, son expression est influencée par l'HPV16 [204]. Par ailleurs, un groupe [205] a montré une surexpression de MYBL2 dans les lésions précancéreuses CIN, les néoplasies intraépithéliales glandulaires et le cancer invasif. Le profil d'expression immunohistochimique de MYBL2 dans tous les cas de CIN, des néoplasies intraépithéliales glandulaires et du carcinome invasif du col de l'utérus est nucléaire, avec un score de coloration de 2fl. La protéine MYBL2 n'est pas identifiée dans la plupart des cellules épithéliales cervicales normales. Dans les cas de CIN, la coloration de MYBL2 est nucléaire et forte dans la plupart des cellules, à l'exception des cellules les plus différenciées. Ces profils de coloration sont en accord avec les données précédemment publiées sur les microréseaux de tissus montrant l'absence d'expression de MYBL2 dans le col utérin normal, avec une coloration positive dans la CIN et le cancer du col utérin, suggérant un rôle potentiel de ce marqueur dans le diagnostic histologique de la CIN [205].

3.3.5. Les précurseurs d'adénocarcinome :

On pense que l'adénocarcinome survient également par une voie parallèle de la néoplasie intraépithéliale glandulaire cervicale qui est étroitement associée à la CIN [206, 207]. L'association de l'adénocarcinome et du HPV oncogène est aussi forte que celle du carcinome épidermoïde, bien que l'HPV 18 joue un rôle majeur et que les HPV 16 et 18 sont présents dans plus de 80% des adénocarcinomes cervicaux [208]. L'histoire naturelle de la néoplasie intraépithéliale glandulaire cervicale est moins bien comprise que celle de la néoplasie intraépithéliale malpighienne, avec laquelle elle est fréquemment associée. Elle affecte généralement la zone de transformation, mais peut aussi impliquer des cryptes endocervicaux et peut être discontinu et multifocal. Elle est

reconnue par une combinaison de modifications architecturales dans l'organisation glandulaire et d'anomalies cytologiques, notamment une stratification cellulaire, des noyaux volumineux et irréguliers, des nucléoles proéminents et des mitoses. Les lésions précancéreuses glandulaires de haut grade (adénocarcinome in situ, parfois appelé CGIN 3) sont relativement bien définies, bien qu'elle puisse parfois être difficile de le distinguer de l'adénocarcinome invasif précoce. Les modifications de bas grade (atypie glandulaire) sont plus difficiles à définir et leurs résultats sont difficiles à prédire. La cytologie cervicale conventionnelle prélève moins efficacement ces modifications et le dépistage a moins d'impact sur l'adénocarcinome que sur le carcinome épidermoïde [209].

3.3.6. Cancer invasif du col utérin :

La morphologie, la propagation et la classification du cancer du col utérin, son stade et son grade sont bien décrits dans les textes standard de pathologie gynécologique et d'oncologie [207, 210, 211]. Plus de 70% des cancers invasifs du col utérin sont des carcinomes épidermoïdes avec un adénocarcinome et des carcinomes adénosquameux constituant la majorité du reste, ainsi que des carcinomes nondifférenciés à petites cellules peu fréquents et des carcinomes à cellules claires. Le dernier est associé à une adénose vaginale et à une exposition prénatale au diéthylstilbestrol mais, sinon, tous ou presque tous les cancers du col utérin sont considérés comme dû à un HPV oncogène [66]. Le carcinome verruqueux rare peut être associé aux HPV 6 et 11 [212]. Les types histologiques de carcinome épidermoïde fournissent peu d'informations pronostiques. Le carcinome nondifférencié à petites cellules présente les caractéristiques de la différenciation épithéliale neuro-endocrinienne et présente un pronostic moins favorable en chirurgie. Les adénocarcinomes ont plus de ganglions positifs que les carcinomes épidermoïdes. La stadification de la Fédération internationale de

gynécologie et d'obstétrique (FIGO), basée sur l'examen pathologique de tissus réséqués, permet de déterminer quelle approche individuelle du traitement actuel, est utilisée chez les patientes. La catégorie importante est le carcinome microinvasif[213-215]. Ce groupe de cancers est bien défini pour le carcinome épidermoïde, mais moins clair pour l'adénocarcinome. Il s'agit d'un groupe défini avec précision dans la mise en scène de la FIGO qui est généralement détecté par le biais d'un dépistage et dont l'invasion superficielle est très limitée. En établissant des définitions histologiques très précises, il est possible d'identifier un groupe de femmes atteintes d'un cancer invasif pouvant être traitées en toute sécurité par une résection locale.

3.3.7. Diagnostic différentiel:

Certaines lésions non liées à l'HPV ou le néoplasie de l'épithélium malpighien et glandulaire peuvent causer des difficultés et des erreurs de diagnostic pathologique. Ce sont des problèmes pour lesquels les biomarqueurs peuvent être très utiles pour le diagnostic, mais posent également des problèmes pour l'évaluation des biomarqueurs, car leur expression peut différer physiologiquement de celle de l'épithélium malpighien ou glandulaire normal dans ces situations. Dans l'épithélium malpighien, certaines de ces modifications sont: l'hyperplasie des cellules basales, la métaplasie malpighienne immature, les états d'hypo-œstrogénie et la métaplasie cellulaire transitionnelle. Dans le diagnostic des lésions précancéreuses glandulaires, il peut y avoir des problèmes avec des lésions d'endométriose et une métaplasie tubo-endométrioïde, des modifications associées au progestatif, des modifications inflammatoires de l'épithélium glandulaire, des restes de canal de Gartner, des polypes endocervicaux, une modification de Arias Stella et une hyperplasie micro-glandulaire [216-218].

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

3.4.1. Programme de prévention du cancer du col de l'utérus :

Selon les lignes directrices de l'OMS pour la gestion des programmes nationaux de lutte contre le cancer, les phases clés de l'élaboration d'un programme de prévention du cancer du col utérin sont : l'élaboration des politiques, la planification et la mise en œuvre des programmes. Cette section se concentre sur la phase de planification et de mise en œuvre du programme au niveau sous-national (régional / district / État / provincial) et suppose que les décisions au niveau politique sont en grande partie déterminées avant que l'équipe de gestion ne soit chargée de planifier et de mettre en œuvre les services. Bien que l'équipe de gestion ne participe peut-être pas aux décisions politiques au niveau national, elle doit connaître et comprendre les politiques en matière de dépistage et de traitement à utiliser ; groupe d'âge cible, fréquence du dépistage et niveau de couverture souhaité de la population ; maximiser l'accès aux fournisseurs de soins de santé ; et services verticaux ou intégrés.

La décision de développer un programme de prévention du cancer du col utérin :

L'histoire naturelle du cancer du col utérin et la disponibilité de méthodes de dépistage et de traitement efficaces justifient, en principe, des investissements dans les programmes de prévention du cancer du col utérin. Les résultats de la recherche de l'Alliance pour la Prévention du Cancer du Col Utérin (ACCP) suggèrent qu'il est possible dans les pays en développement de mettre en œuvre des programmes organisés de prévention du cancer du col utérin qui réduiront le fardeau de la maladie. Cependant, il n'est pas recommandé que des programmes de dépistage soient mis en place dans n'importe quel environnement à moins que deux conditions ne soient remplies. Premièrement, l'incidence du cancer du col utérin doit le justifier. Deuxièmement, les ressources nécessaires doivent être disponibles et engagées pour atteindre une large couverture de dépistage et

garantir que des systèmes adéquats sont en place pour une prise en charge appropriée des femmes présentant un dépistage positif, afin de réussir le programme[219]. Par conséquent, les principales décisions politiques sont de savoir si un programme de prévention du cancer du col utérin est justifié dans un contexte donné et s'il existe un engagement politique de consacrer les ressources nécessaires à la planification, à la mise en œuvre et au suivi efficaces d'un tel programme. La sélection de technologies appropriées pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses ne constitue que le début d'un programme réussi. Les ressources et les conditions nécessaires pour rendre le dépistage et le traitement disponibles et accessibles, ainsi que la volonté et la capacité des femmes à utiliser les services, jouent aussi un rôle important. La mise en œuvre d'un programme de dépistage organisé qui prend en charge ces problèmes est le meilleur moyen de garantir le succès. Dans l'idéal, un programme de dépistage organisé devrait comporter un registre du cancer basé sur la population et un système informatisé de rappel et d'appel, ce qui pourrait ne pas être réalisable dans des environnements à ressources limitées. Cependant, un programme de dépistage bien géré avec des services coordonnés basés sur les caractéristiques clés énumérées dans l'encadré ci-dessous est réalisable même dans des contextes à ressources limitées.

Caractéristiques des programmes de dépistage organisés :

Un programme organisé de dépistage du cancer du col utérin comprend:

- Une population bien définie
- Des stratégies de recrutement effectives pour atteindre une couverture élevée
- Un système de santé doté d'une capacité de dépistage, de suivi des cas positifs et de traitement, selon les indications.
- Un système d'assurance qualité.
- Un système d'information sur la santé.
- Une équipe de gestion responsable de la planification et de la mise en œuvre.

Source: Quality Management Working Group, Cervical Cancer Prevention Network 1998.

Le dépistage opportuniste ou spontané fait référence aux services fournis aux femmes qui en font la demande ou qui se trouvent déjà dans un établissement de santé pour d'autres services, sans aucun effort pour atteindre une population donnée. Cela a moins d'impact sur l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin et réduit la rentabilité [220]. Un problème majeur du dépistage opportuniste est que beaucoup de femmes dépistées ne font pas partie du groupe d'âge approprié, car la plupart des dépistages se limitent aux femmes fréquentant des cliniques de soins de santé primaires, prénatales et de planification familiale. Souvent, dans ces environnements, beaucoup de femmes ont moins de 30 ans et ne présentent probablement pas de signes de lésions précancéreuses ou ont des lésions de bas grade qui régresseront spontanément. Il existe peu d'efforts organisés dans les milieux à faibles ressources pour garantir le dépistage des femmes de plus de 30 ans [221, 222]. Par conséquent, les femmes ne sont pas identifiées tant qu'elles ne sont pas à un stade avancé de la maladie, ce qui entraîne une morbidité et une mortalité élevées [223].

Cadre conceptuel stratégique:

L'approche stratégique de l'OMS pour l'introduction des technologies contraceptives [224] peut être adaptée à l'introduction ou au renforcement des programmes de prévention du cancer du col utérin. Cette approche favorise le concept selon lequel les décisions appropriées concernant l'élaboration de politiques et de programmes devraient être fondées sur une compréhension des relations entre la population à risque, le système de prestation de services et la combinaison de services et d'interventions fournies. Le processus prend également en compte la manière dont ces interactions sont influencées par le contexte socioculturel et politique plus large. Ce processus de conception de

programme conduit localement encourage la collaboration et le partenariat entre un large éventail de parties prenantes soucieuses d'améliorer la qualité des services actuels ou d'introduire de nouvelles technologies. En adaptant cette approche stratégique à la mise en place de services de prévention du cancer du col utérin, il est recommandé que les décisions et la planification au niveau des politiques prennent en compte une série d'interactions entre:

- Les femmes (clientes) et les services disponibles et accessibles pour elles.
- Les femmes et les méthodes de dépistage et de traitement, y compris comment les femmes trouvent acceptables les options disponibles.
- Les systèmes de prestation de services et méthodes de dépistage et de traitement, y compris la capacité d'introduire avec succès de nouvelles méthodes et de pérenniser les services. (Figure n°19).

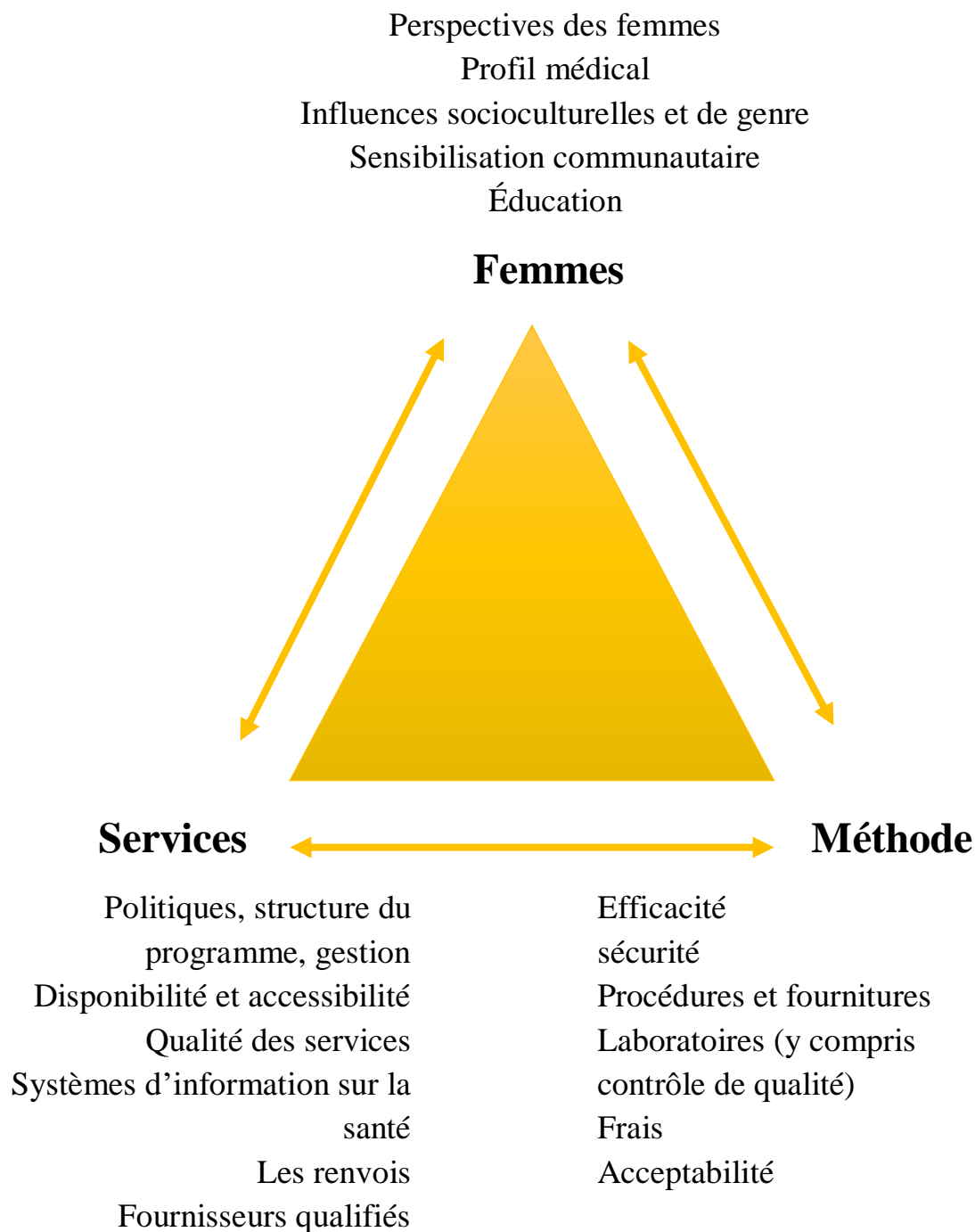


Figure 19 : Une approche stratégique de la prévention du cancer du col utérin.

Tirée et adaptée à partir des travaux de l'ACCP [19].

Décisions de politique concernant les services :

Comme décrit dans l'encadré ci-dessous, la phase d'élaboration du programme comprend les étapes suivantes: confirmer l'engagement politique,

engager les parties prenantes de haut niveau, mener une analyse de situation à grande échelle, développer des politiques basées sur la situation évaluée et obtenir un soutien pour les nouvelles politiques et ressources pour la programmation. Bien que l'ensemble de l'équipe de direction ne participe généralement pas à l'élaboration des politiques, il est utile que l'équipe comprenne certains des facteurs pris en compte dans l'élaboration des politiques, en particulier les décisions qui affectent directement la prestation des services et la gestion du programme.

Étapes de la phase d'élaboration du programme

Confirmer l'engagement politique

Les décideurs de haut niveau doivent s'engager à développer ou à renforcer un programme de lutte contre le cancer du col utérin. Cet engagement doit se traduire par l'investissement des ressources nécessaires et la désignation d'un coordonnateur pour la prévention du cancer du col de l'utérus, doté du mandat, de l'autorité et des ressources nécessaires pour diriger le programme.

Engager des parties prenantes de haut niveau

Les décideurs ont besoin d'identifier des responsables seniors représentant les groupes clés qui participeront ou seront affectés par un programme de prévention du cancer du col utérin afin de fournir des conseils et un soutien pour l'élaboration de programmes. Ces personnes devraient être des décideurs au sein de leurs propres organisations et devraient comprendre des hauts fonctionnaires du ministère de la Santé, des directeurs d'organisations médicales, des professeurs d'université, des responsables d'organisations non gouvernementales (ONG) et des personnalités de premier plan, notamment des groupes de femmes.

Effectuer une analyse de situation

Pour décider de la faisabilité et de la portée du programme, il faut déterminer le fardeau de la maladie dans la population et évaluer l'importance relative du cancer du col de

l'utérus par rapport aux autres priorités en matière de santé. Les services existants qui pourraient être utilisés pour un programme de dépistage doivent être interrogés et les ressources techniques actuellement disponibles (ou pouvant être développées de manière réaliste) doivent être identifiées.

Développer une politique

Les politiques qui régiront les services doivent être déterminées. Ces politiques devraient établir les méthodes de dépistage et de traitement à utiliser, le groupe d'âge ciblé, la couverture souhaitée de la population, la fréquence de dépistage, l'agrément de l'offre approprié (par exemple, autoriser les prestataires de santé de niveau intermédiaire à effectuer des procédures cliniques) et si le programme sera vertical ou intégré dans d'autres services de santé.

Obtenir du soutien pour la nouvelle politique et solliciter des ressources pour le programme

Des ressources doivent être allouées pour que le programme puisse être correctement mis en œuvre. Il faut également obtenir l'appui des instances dirigeantes et médicales afin qu'elles défendent les nouvelles politiques et programmes dans leurs propres sphères d'influence.

Source: Adapté OMS 2002a.

Dépistage et méthodes de traitement:

Les personnes responsables de la prise de décision concernant les options de dépistage et de traitement qui seront mises en œuvre dans tout le pays, programme ou organisation doivent tenir compte des éléments suivants lors du choix des options les plus appropriées:

- Performance des tests de dépistage.
- Exigence pour la mise en œuvre des tests.
- Sécurité et efficacité du traitement.
- Matériel et fournitures nécessaires.

- Possibilité d'utiliser les options de dépistage et de traitement dans les emplacements proposés.
- Acceptabilité des options de dépistage et de traitement pour les femmes, leurs partenaires et les prestataires.
- Impact probable des options de dépistage et de traitement sur le fardeau de la maladie.
- Coûts impliqués.

Groupe d'âge cible, fréquence de dépistage et couverture:

Lors de la détermination du groupe d'âge cible pour le dépistage, les âges les plus appropriés pour commencer et arrêter le dépistage, il convient de prendre en compte les éléments suivants:

- Le risque de la maladie dans divers groupes d'âge.
- Les caractéristiques de performance des tests de dépistage à utiliser pour différentes tranches d'âge.
- La disponibilité des ressources nécessaires pour assurer le dépistage et le traitement.

Selon le CIRC (Manuels de prévention du cancer, volume 10 du CIRC), le dépistage devrait initialement porter sur les femmes âgées de 30 à 40 ans, à l'âge où elles présentent le risque le plus élevé de lésions précancéreuses, mais avant que l'incidence du cancer invasif ne commence à atteindre son pic. Dans la plupart des pays, l'incidence du cancer invasif du col utérin est très faible chez les femmes de moins de 25 ans. Généralement, l'incidence augmente plus tard et atteint un maximum chez les femmes de 50 à 60 ans.

Les données des registres du cancer dans les pays en développement indiquent qu'environ 70% des cas confirmés concernent des femmes âgées de 45 ans ou plus. Cependant, les lésions précancéreuses sont généralement détectables pendant dix ans ou plus avant le développement du cancer, avec un

maximum vers 35 ans. Les femmes de plus de 50 ans qui n'ont jamais été dépistées courent un risque relativement élevé de cancer du col utérin, bien que les femmes de ce groupe d'âge qui ont subi un ou plusieurs dépistages négatifs au cours des dix dernières années courent un faible risque. Par exemple, les méthodes de dépistage visuel conviennent le mieux aux femmes de moins de 50 ans, car chez les femmes plus âgées, la JSC recule dans le canal cervical et est difficile à voir. Le test ADN HPV devrait être limité aux femmes de plus de 35 ans. Chez les femmes plus jeunes, les tests ADN HPV ont une faible spécificité et produisent donc un taux élevé de résultats faux positifs [225]. La cytologie convient à tous les âges, bien que chez les femmes plus âgées, des instruments permettant le prélèvement de cellules endocervicales soient recommandés.

Fréquence de dépistage:

Comme indiqué précédemment, le cancer du col utérin se développe généralement lentement à partir de lésions précurseurs. Par conséquent, le dépistage peut être relativement peu fréquent et avoir un impact significatif sur la réduction de la morbidité et de la mortalité par cancer du col utérin. Sur la base des études de modélisation mathématique de l'ACCP utilisant les données observées (études de cohortes prospectives, bases de données et publications), si les ressources ne permettent qu'un dépistage une fois au cours de la vie il convient de mettre l'accent sur le dépistage des femmes âgées de 30 à 40 ans, en particulier des femmes âgées de 35 à 40 ans. Si les ressources permettent d'effectuer un dépistage deux ou trois fois au cours de la vie (nouvelle analyse), l'intervalle optimal devrait être tous les cinq ans (et non tous les dix ans); par exemple, le dépistage à 35, 40 et 45 ans est préférable au dépistage à 30, 40 et 50 ans [226, 227]. Toutefois, si les ressources permettent un dépistage plus fréquent, ce dépistage peut être effectué tous les trois ans, de 25 à 49 ans, puis tous les cinq ans jusqu'à 64 ans (CIRC, à paraître).

Couverture en dépistage :

La couverture fait référence au degré de participation des femmes éligibles (c'est-à-dire à l'âge cible) au programme de dépistage au cours d'une période donnée. Elle est calculée en divisant le nombre de femmes éligibles dépistées au cours d'une période donnée par le nombre total de femmes éligibles. La couverture élevée de la population cible est l'un des éléments les plus importants d'un programme de prévention réussi du cancer du col utérin [228, 229]. Les données provenant de certains pays où des programmes de dépistage sont en place montrent que plus de 50% des femmes chez lesquelles un cancer du col utérin a été diagnostiqué n'ont jamais été dépistées [230]. Étant donné que la plupart des cancers du col utérin surviennent chez les femmes non dépistées, les contacter avec des services de prévention aura le plus grand impact sur la réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer du col utérin. Refaire inutilement le dépistage des femmes et le dépistage de routine chez les femmes en dehors du groupe d'âge cible (par exemple, les femmes âgées de 20 ans) peut entraîner des coûts nettement plus élevés avec des avantages minimaux pour la population. L'augmentation de la couverture est généralement plus importante que l'augmentation marginale de la fréquence de dépistage [222, 231] voire de légères augmentations de la sensibilité du test de dépistage [198, 232], en particulier pour les pays avec une faible couverture en dépistage (par exemple, moins de 25%). Sur la base de ces preuves, les objectifs de la couverture du programme devraient se concentrer sur le dépistage des femmes dans le groupe d'âge cible et d'éviter de sélectionner de manière répétée les femmes qui ont déjà été dépistées au cours de la période récente. Une fois les objectifs de couverture définis, l'équipe de gestion doit les appliquer à la population de leur propre zone de recrutement. Si les objectifs de couverture nationale n'ont pas été définis, une étape clé de la planification du programme consiste à les définir pour la région.

Maximiser l'accès aux prestataires de soins de santé

L'ACCP a trouvé qu'un large éventail de personnel médical bien formé, médecins ou non, peut assurer le dépistage et le traitement du cancer du col utérin. La décision concernant qui peut effectuer des procédures spécifiques doit être fondée sur les normes et réglementations nationales. Si les normes et les lignes directrices sont inutilement restrictives, les décisions doivent être prises conjointement avec les organisations professionnelles ou les organismes de réglementation compétents dans le pays, afin de réviser les normes et les directives.

Programmes verticaux versus programmes intégrés :

Dans les programmes verticaux, les prestataires de soins de santé et les établissements de santé ne se consacrent qu'à un seul service de soins de santé. Un programme entièrement intégré implique l'intégration de tous les aspects de la programmation: planification et budgétisation, structure organisationnelle, rôles et responsabilités du personnel, formation, supervision, logistique, systèmes d'information, surveillance et accès des clients aux services [233]. Dans les programmes intégrés, les clientes peuvent accéder à plusieurs services de santé dans le même établissement, le même jour et (parfois) à partir du même prestataire de soins de santé. De nombreux facteurs influencent la décision d'intégrer ou non les programmes de prévention du cancer du col de l'utérus à d'autres programmes de santé. Ils comprennent l'engagement politique d'intégrer dans la structure de santé existante, les priorités sanitaires concurrentes, la politique nationale existante en matière de prévention du cancer du col utérin, la disponibilité de ressources humaines et matérielles, la nécessité de disposer de ressources suffisantes, les préférences des donneurs et l'engagement de ressources.

Les équipes de gestion doivent prendre en compte les forces et les limites des programmes intégrés et verticaux (Tableau n°5). Idéalement, pour maximiser l'accès des clientes, les programmes devraient s'efforcer d'offrir des services intégrés dans la mesure où les ressources et la capacité le permettent. Il est toutefois important de veiller à ce que les services intégrés n'entraînent pas une charge de travail excessive pour les prestataires, ce qui pourrait nuire à la prestation des services et à l'efficacité du programme. L'intégration des services de dépistage du cancer du col utérin ne fonctionnera que si les services sont en mesure d'atteindre un grand groupe de femmes âgées de 30 ans et plus. Par exemple, l'intégration de la prévention du cancer du col de l'utérus dans les services de planification familiale a pour effet de rendre les services de prévention du cancer du col de l'utérus moins accessibles aux femmes plus âgées, car 50% à 60% des femmes fréquentant des centres de planification familiale ont moins de 30 ans [234]. Que le programme soit vertical ou intégré, il est important d'adopter une approche globale des besoins de la cliente et de veiller à ce qu'elle reçoive ou soit dirigée vers tous les services dont elle a besoin pour assurer sa bonne santé.

Tableau 5 : Forces et limites des programmes verticaux et intégrés

	Programme vertical	Programme intégré
Forces	<ul style="list-style-type: none">• Engagement fort et focalisation sur les objectifs de prévention du cancer du col utérin.• Les rôles et responsabilités du personnel sont clairement définis.	<ul style="list-style-type: none">• Les bénéfices de santé de l'opportunité de s'occuper de plusieurs problèmes de santé au cours d'une visite.• Évite la stigmatisation qu'un «service de traitement du cancer du col utérin» pourrait générer.• Peut utiliser un réseau de référence existant, en plus de bénéficier de références sur site.

	Programme vertical	Programme intégré
Limites	<ul style="list-style-type: none"> • Coût plus élevé pour le système de santé (puisque les structures et les équipements ne sont pas partagés). • Fardeau logistique et financier pour la cliente (coût du transport, travail et responsabilités familiales) pour les références ou si elle a besoin d'autres services de santé. 	<ul style="list-style-type: none"> • Large gamme de personnel disponible. • Priorités concurrentes (la prévention est considérée comme moins urgente que le traitement). • Niveau de planification et d'organisation élevés requis. • A le potentiel d'augmenter de manière excessive la charge de travail des prestataires. • Les rôles et responsabilités des prestataires et des superviseurs sont moins bien définis.

En résumé, la phase d'élaboration des programmes est essentielle car elle permet d'évaluer les besoins au niveau de la population ou du pays, de définir les politiques qui orienteront la prestation des services et d'élaborer un soutien politique et financier à la programmation. La phase politique devrait être aussi participative que possible, impliquant les principales parties prenantes nationales et fondant clairement les décisions politiques sur les besoins et les priorités de la population en matière de santé. Comprendre les facteurs en jeu lors de l'élaboration des politiques aidera l'équipe de gestion à expliquer la raison d'être des politiques de programme et à renforcer l'appui au niveau local pour la planification et la mise en œuvre du programme. Compte tenu de la nécessité d'engager des ressources pour la stratégie choisie, la rentabilité devient un facteur essentiel pour l'élaboration des politiques. Sur la base des preuves disponibles de l'analyse coût-efficacité [227, 235], il est recommandé que la politique de dépistage du cancer du col de l'utérus dans les environnements à ressources limitées devrait:

- Au départ, devrait se focaliser initialement sur le dépistage des femmes qui sont dans trentaine et la quarantaine.
- Se focaliser sur une approche de dépistage et de traitement qui implique un nombre réduit de visites (afin de minimiser les pertes de suivi qui se produisent lors de chaque visite supplémentaire).
- Se focaliser sur une couverture élevée au lieu une fréquence de dépistage croissante.

3.4.2. Prévention primaire :

La vaccination est l'une des stratégies de santé publique les plus fréquemment utilisées pour réduire le risque d'infection et minimiser la prévalence de l'agent causant la maladie (HPV) dans l'environnement. Presque tous les cas (99,7%) de cancer du col utérin sont causés par l'HPV[66], en particulier les types 16 et 18, responsables de plus des deux tiers des lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus [236, 237]. L'HPV est l'une des IST les plus fréquentes. On estime que jusqu'à 75% des personnes sexuellement actives sont infectées à un moment de leur vie [238]. Heureusement, trois vaccins sont approuvés pour l'utilisation. Le vaccin bivalent protège contre les types HPV 16 et 18. Le quadrivalent protège contre les types HPV 16, 18, et aussi les types HPV 6 et 11 lesquels sont responsables de 90% des verrues génitales [143]. Enfin, le nonovalent protège contre les types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Étant donné que l'infection à HPV survient souvent peu de temps après le début de l'activité sexuelle (plus de 35% des femmes sont infectées dans les deux ans suivant le début de l'activité sexuelle) [61, 239, 240], les campagnes de vaccination devraient cibler les jeunes de 9 à 13 ans avant le début de l'activité sexuelle. Les vaccins sont efficaces à plus de 95% dans la prévention de l'infection à HPV causée par de type vaccinal d'HPV lorsque les trois doses complètement sont administrées sur six mois [241, 242]. Depuis 2014,

l'OMS recommande un protocole à deux doses pour les filles et les garçons âgés de 9 à 13 ans (vaccin quadrivalent) ou de 9 à 14 ans (vaccin bivalent) [243], qui n'est pas encore autorisé dans tous les pays, mais réduit la charge de suivi tout en maintenant une couverture de protection solide [244-246]. L'OMS recommande l'inclusion de la vaccination contre l'HPV dans les programmes nationaux de vaccination, à condition que l'HPV représente une priorité de santé publique et que la vaccination soit réalisable et rentable [243]. Malheureusement, la vaccination contre l'HPV n'est pas encore disponible dans de nombreux pays africains. En août 2014, seuls 58 pays avaient introduit la vaccination anti-HPV pour les filles dans leur programme national de vaccination [243]. Bien que la majorité de ces pays soient riches en ressources, quelques pays africains à faibles ou moyens revenus, notamment le Rwanda, l'Afrique du Sud, le Lesotho et l'Ouganda [247] ont également introduit des vaccins nationaux contre l'HPV. En 2013, l'Alliance mondiale pour les vaccins et l'immunisation (GAVI) a commencé à apporter son soutien à la vaccination anti-HPV dans les pays éligibles et soutiendra des projets de démonstration dans 23 pays, dont dix ont été lancés, principalement en Afrique subsaharienne [248, 249][37, 38]. Cependant, les obstacles à la vaccination (c.-à-d. des préoccupations concernant la sécurité du vaccin, les réserves exprimées par les prestataires quant à la recommandation de vacciner les filles plus jeunes, une connaissance limitée de la relation entre l'HPV et le cancer du col utérin, et une acceptation variée du vaccin contre l'HPV par les parents [250, 251]) entraînent une utilisation inégale du vaccin dans le monde [252]. Les efforts pour vacciner les jeunes garçons ont reçu moins d'attention, mais cela pourrait aider indirectement à protéger les filles en réduisant le risque de réinfection par l'HPV et contribuerait à prévenir d'autres morbidités liées à l'HPV chez les hommes, notamment le cancer du pénis, le cancer de l'anus, le cancer de l'oropharynx et les verrues génitales [253, 254]. Parmi les autres stratégies de prévention primaire

visant à réduire l'infection à HPV et le cancer du col de l'utérus, citons le report du début de la vie sexuelle, la réduction du nombre de partenaires sexuels à vie et l'augmentation d'utilisation du préservatif [254]. En plus de réduire l'acquisition et la transmission du VIH, la circoncision masculine médicale protège également contre l'HPV chez les hommes [255, 256], ce qui réduit le risque d'infection initiale ou de réinfection du HPV chez les femmes.

3.4.3. Prévention secondaire :

3.4.3.1. Le dépistage du cancer du col de l'utérus :

Les différentes méthodes actuellement disponibles pour le dépistage du cancer du col utérin comprennent: la cytologie (frottis de Papanicolaou); méthodes visuelles (inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) et à l'iode de Lugol (IVL)); et tests de détection basés sur l'ADN du HPV. Les avantages et les limites de ces méthodes sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Aperçu des différentes modalités de dépistage du cancer du col utérin [257].

Test de dépistage	Forces	Limites
Cytologie (Frottis de Papanicolaou)	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité élevée pour la détection de CIN2+ • Grande base de connaissances et système de reportage standardisé • Coût relativement faible 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité modérée • Nécessite du personnel qualifié • Retard dans la livraison des résultats du test • Revisite fréquente requise (tous les 2-3 ans) • Absence de contrôle de qualité adéquat
Méthodes visuelles (IVA/IVL)	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite moins de formation • Moins cher et simple • Résultats immédiats avec option de «Dépister et traiter» 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité et spécificité variables • Probabilité de sur-traitement • Inapproprié pour les femmes plus âgées

Test de dépistage	Forces	Limites
		<ul style="list-style-type: none"> • Manque de standardisation de la formation et de l'évaluation
Test d'ADN HPV	<ul style="list-style-type: none"> • Haute sensibilité • Valeur prédictive négative élevée • Nécessite une formation minimale • L'auto-collecte de l'échantillon est possible 	<ul style="list-style-type: none"> • Spécificité inférieure par rapport à la cytologie pour la détection de CIN2 + • Coûteux • Nécessite une configuration de laboratoire • Retard dans la livraison des résultats du test • Nécessite un test supplémentaire pour détecter une lésion CIN

La cytologie cervicale :

Le frottis de Papanicolaou a été la pierre angulaire de programmes de dépistage bien organisés au niveau populationnel, démontrant un succès remarquable dans la réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer du col de l'utérus dans les pays développés[258]. L'OMS a rapporté que l'incidence et la mortalité par cancer du col de l'utérus pouvaient être considérablement réduites en assurant, même une fois au cours la vie de chaque femme éligible, le dépistage par frottis cervical, idéalement entre 35 et 45 ans[219, 259]. Les principales forces du dépistage basé sur la cytologie ont été la simplicité intrinsèque, le coût relativement peu élevé et une base de connaissances étendue sur divers profils cytologiques de lésions précancéreuses[260]. Bien que la cytologie cervicale ait une sensibilité faible, sa spécificité est assez élevée (60 à 95%) pour la détection des lésions CIN2 +[261]. Quelques de méta-analyses récemment publiées ont également réaffirmé la grande spécificité et la sensibilité modérée de la cytologie dans la détection des lésions CIN2 +, comme résumé dans Tableau n°7.

Tableau 7 : Méta-analyses de la cytologie comme outil de dépistage du cancer du col utérin [257].

Auteur (année)	Sensibilité, % (IC à 95%)	Spécificité, % (IC à 95%)
Sankarnarayanan et al[262]	61 (56 - 66)	95 (94 - 95)
Kolipoulos et al [263]	61,6	96
CongXeuyu et al [264]	60 (45 - 74)	76 (66 - 76)
Chen et al [265]	59	94
Chanthavilay et al [266]	62 (49 - 73)	92 (78 - 97)
Li et al [237]	74,3 (71,6 - 76,8)	95,1 (94,9 - 95,3)

La sensibilité modérée nécessite des tests fréquents pour permettre la détection des lésions précancéreuses, ce qui est généralement problématique dans les pays à faible revenu pour diverses raisons logistiques [267]. Malgré les diverses limitations opérationnelles, peu de programmes de dépistage du cancer du col utérin utilisant la cytologie ont été couronnés de succès, tels que le «Projet américain de prévention du cancer du col utérin», la clinique CerviCUSCO de Cusco au Pérou et des programmes similaires au Kenya et en Zambie[268]. Ces programmes mettent l'accent sur le succès potentiel des programmes de dépistage faisant appel à une main-d'œuvre locale formée pour effectuer les tests de dépistage. Les tentatives visant à améliorer la sensibilité et la précision de la cytologie ont conduit à l'introduction de la cytologie en phase liquide. La cytologie en phase liquide visait à réduire le taux de cytologie cervico-vaginale insatisfaisante en fournissant un échantillon plus représentatif et en surmontant les facteurs limitants tels que la glaire, le sang et l'inflammation excessive. Diverses études ont montré une augmentation significative de la détection de LIEBG ou d'une cytologie supérieure sur cytologie en phase liquide par rapport à une cytologie conventionnelle[269, 270]. Cependant, certaines études ont réfuté toute amélioration significative de la sensibilité par rapport au test de frottis classique [271]. Ceci, combiné au coût prohibitif de l'équipement et des

consommables, rend cette option moins faisable pour les environnements à faibles ressources.

✚ Les méthodes d'inspection visuelles :

Les différentes méthodes d'inspection visuelle comprennent l'examen visuel sans assistance («down staging»), l'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA), l'inspection visuelle après application du Lugol fort (IVL) et l'inspection visuelle avec faible agrandissement[272].L'examen visuel non assisté n'a pas été largement accepté ni implémenté dans le dépistage du cancer du col utérin en raison de sa faible sensibilité. Au fil des années, le dépistage visuel a été complété par l'utilisation d'acide acétique (IVA) ou d'iode de Lugol (IVL) afin d'améliorer la sensibilité de la détection visuelle.

○ Inspection visuelle après utilisation d'acide acétique :

L'IVA est le test de dépistage visuel le plus largement évalué. Elle consiste à examiner le col de l'utérus à l'œil nu, à l'aide d'une lampe torche lumineuse ou d'une lampe halogène, une à deux minutes après l'application d'acide acétique dilué à 3-5% à l'aide d'un coton-tige ou d'un vaporisateur. Les résultats des tests sont principalement rapportés comme négatif ou positif ou cancer invasif. Bien que diverses définitions aient été utilisées pour les différentes catégories de résultats d'essais dans différentes études, un test positif est généralement caractérisé par des zones acidophiles bien définies proches de la JSC ou de l'orifice externe ou par tout le col de l'utérus ou par une masse cervicale devenant acidophile après application d'acide acétique.La Figure n°19 montre un diagramme clinique utilisé pour l'interprétation des résultats d'IVA par les prestataires de tests [273].

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

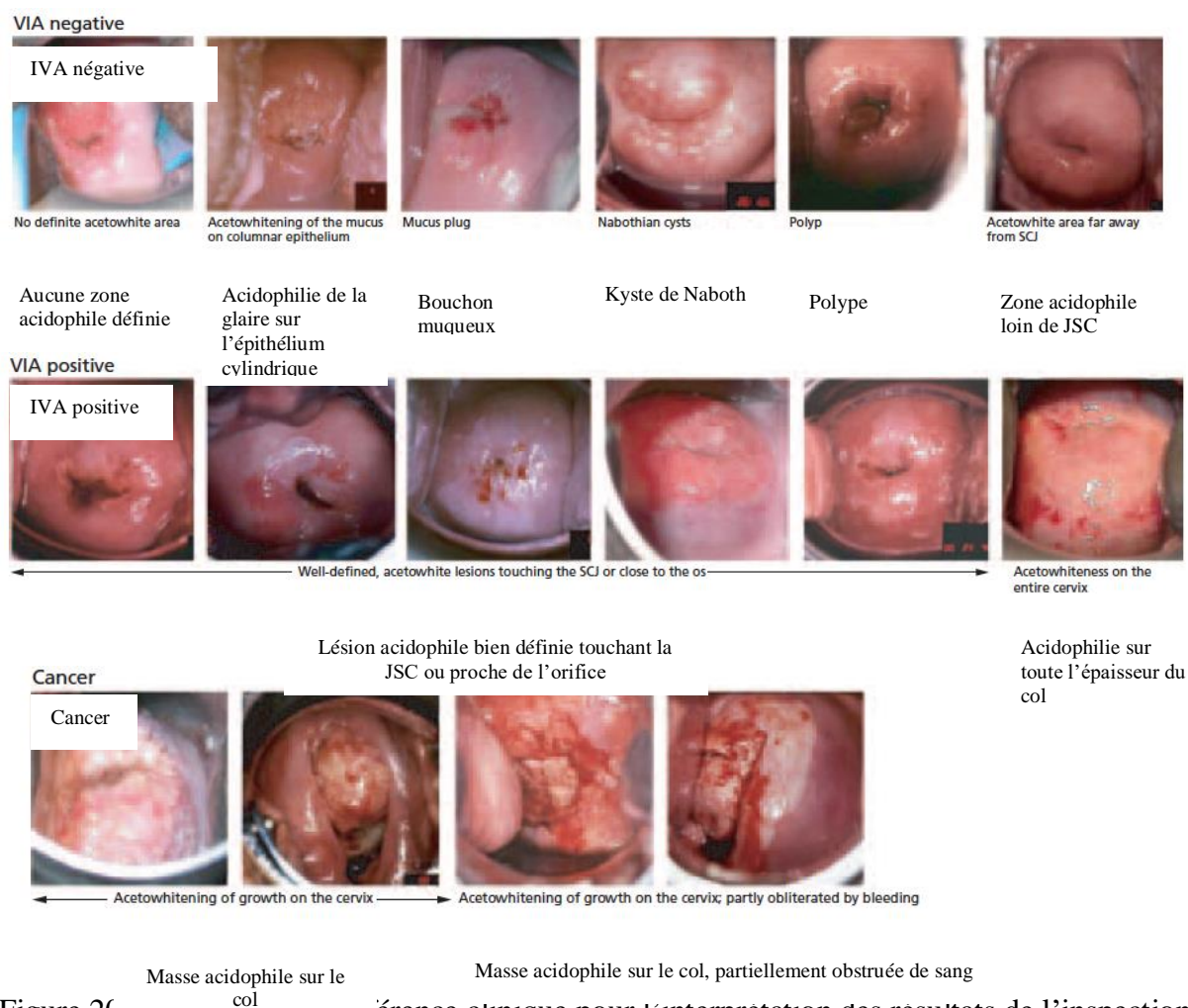


Figure 2(érence clinique pour l'interprétation des résultats de l'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA).

Tirée et adaptée à partir des travaux de Sankaranarayanan et Wesley [273].

○ Inspection visuelle après utilisation du Lugol :

L'IVL consiste à examiner le col de l'utérus à l'œil nu afin de détecter des lésions jaune moutarde dans la zone de transformation du col de l'utérus, après l'application de Lugol fort. Les résultats du test IVL sont rapportés immédiatement après l'application d'iode. Un résultat positif est basé sur l'apparition d'une zone jaune clair sur le col de l'utérus, près de la JSC ou de l'orifice, sur l'ensemble du col de l'utérus ou sur une masse cervicale [257].

IVL négative

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

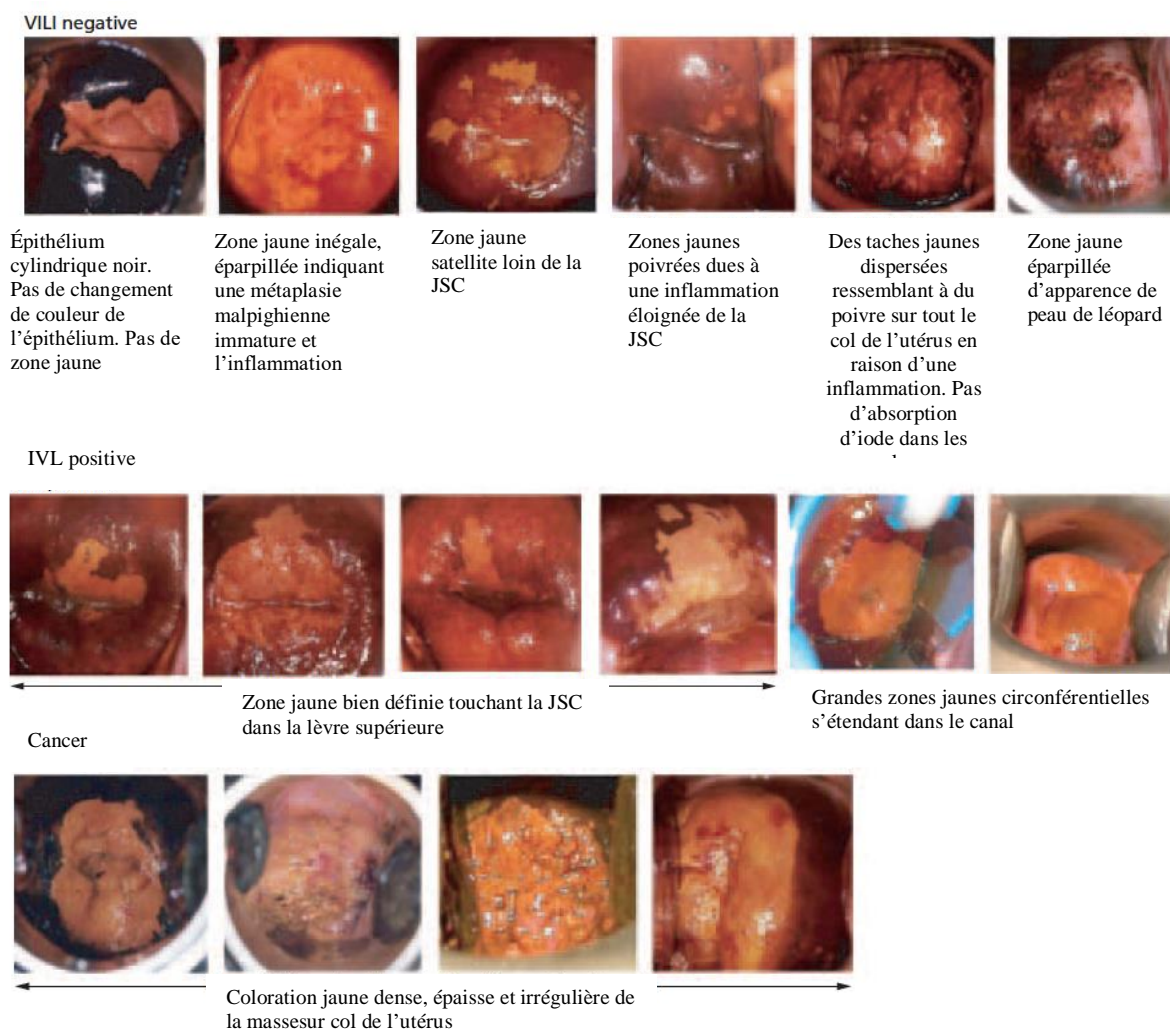


Figure 21 : Diagramme référence clinique pour l'interprétation des résultats de l'inspection visuelle à l'iode de Lugol (IVL).

Tirée et adaptée à partir des travaux de Sankaranarayanan et Wesley [257].

▪ Performance des tests IVA/IVL

De nombreuses études évaluant les caractéristiques des tests IVA ont démontré une sensibilité allant de 49 à 86% pour le dépistage du cancer du col utérin [274, 275]. La spécificité de l'IVA serait similaire ou légèrement inférieure à la cytologie, supportant son utilité potentielle dans le dépistage du cancer du col utérin. Une méta-analyse sur les stratégies alternatives pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en Afrique subsaharienne a montré une sensibilité et une spécificité groupées de l'IVA de 82,4% et de 87,4%, respectivement. La sensibilité groupée de l'IVL était supérieure à l'IVA (95,1%)

mais la spécificité était similaire (87,2%). Les lésions sur l'IVL étaient moins équivoques et faciles à reconnaître par les prestataires de soins de santé, ce qui a conduit à de meilleures performances de l'IVL[276]. Les résultats de quelques méta-analyses publiées sur la performance d'IVA pour la détection de lésions CIN2 + sont présentés dans le Tableau n°8.

Tableau 8 : Méta-analyses publiées d'études analysant l'IVA comme outil de dépistage [257].

Auteur (année)	Sensibilité, % (IC à 95%)	Spécificité, % (IC à 95%)
Sritipsukho P [277]	71,8	79,4
Chen C et al [265]	77	87
Chanthavilay P et al [266]	69 (57-79)	76 (63-85)
Fokom-Domgue J et al [278]	82,4 (76,3-87,3)	87,4 (77,1-93,4)

Le Tableau n°6 présente divers avantages et limites des méthodes de détection visuelle. Une formation complète basée sur les compétences et une évaluation régulière des prestataires de tests sont obligatoires pour améliorer la spécificité de l'IVA[279]. L'IVA administrée par du personnel qualifié pour le dépistage du cancer du col de l'utérus chez des femmes au Bangladesh, a réaffirmé la sensibilité et la spécificité de 93,6% et 58,2%, respectivement et par conséquent, l'IVA a été suggérée comme outil de dépistage du cancer du col utérin au Bangladesh[280]. Le programme pilote de dépistage du cancer du col de l'utérus dans deux districts du Tamil Nadu mis en œuvre par « World Bank-supported Tamil Nadu HealthSystems Project (TNHSP) » illustre un effort de prévention mené par le gouvernement dans un environnement aux ressources limitées comme l'Inde. Ce projet a utilisé l'IVA / IVL pour le dépistage avec référence vers des services de santé de niveau secondaire pour une évaluation plus poussée. Le projet pilote avait une couverture de dépistage de 73,8% dans le groupe d'âge cible. Environ 56,5% des femmes ayant eu un dépistage positif

ont eu une colposcopie, dont 7,5% avaient un carcinome invasif évident, tandis que 0,87% avaient des lésions CIN2 / 3 (Projet sur les systèmes de santé du Tamil Nadu). Cependant, les taux de positivité et de suivi étaient relativement faibles. Un problème important mis en évidence concernant le projet était l'exigence d'une formation adéquate, consistante et de haute qualité, permettant d'interpréter les résultats d'IVA avec une évaluation des connaissances et des compétences post-formation. Malgré les limites, le projet pilote TNHSP a fourni des preuves de la faisabilité et de l'acceptabilité de la prévention du cancer du col utérin via un système de santé publique en présence d'un soutien politique et administratif important[281].

Dépistage base sur l'HPV:

L'HPV étant lié de manière causale à la majorité des cancers du col utérin, de nombreuses études ont évalué le test ADN du HPV, soit en co-test avec la cytologie, soit en tant qu'outil primaire de dépistage du cancer du col de l'utérus. Il existe actuellement cinq tests approuvés par la FDA pour la détection de l'ADN HPV: Hybrid Capture 2 (13 types HPV oncogènes), le test Cervista HPVHR (14 types HPV oncogènes), Cervista HPV 16/18, le test Cobas 4800 HPV (basé sur la PCR) et Aptima HPV (basé sur l'amplification),[161].

Les principaux avantages du test HPV sont sa grande sensibilité (moyenne de 95%) garantissant un faible taux de faux négatifs et une valeur prédictive négative élevée permettant de prolonger l'intervalle de dépistage en toute sécurité chez les femmes négatives pour l'ADN HPV oncogène[282]. Un autre avantage potentiel est la portée de l'auto-prélèvement d'échantillons afin d'améliorer l'acceptabilité et la couverture de dépistage, en particulier dans les environnements à faibles ressources. Bhatla et al., ont rapporté respectivement une sensibilité et une spécificité de 82,5% et 93,6%, pour la détection d'une maladie CIN2 + sur les échantillons de l'auto-prélèvement comparées à 87,5%

et 93,2% pour les prélèvements effectués par le médecin[283]. Ces avantages, se font toutefois aux dépens d'une spécificité relativement plus faible. Shastri et al., ont démontré que les tests ADN HPV étaient plus sensibles que la cytologie (62% contre 57,4%) mais moins spécifiques (93,5% contre 98,6%) pour la détection d'une CIN2 +[274]. Une étude multicentrique en Inde a rapporté une sensibilité de détection d'HPV de 45,7% à 80,9% et une spécificité comprise entre 91,7% et 94,6% comparées une sensibilité de 36,6% à 72,3% et une spécificité de 87,2% à 98,6% pour la cytologie[284]. Les résultats des méta-analyses publiées d'études évaluant la performance des méthodes de détection du HPV en tant qu'outil de dépistage du cancer du col de l'utérus sont présentés dans le Tableau n°9.

Tableau 9 : Données de méta-analyses publiées évaluant le test HPV dans le dépistage du cancer du col utérin [257].

Auteur (année)	Sensibilité, % (IC à 95%)	Spécificité, % (IC à 95%)
Koliopoulos et al [263]	90	86,5
Chen C et al [265]	74	92
Mustafa RA et al [285]	94 (89 - 97)	88 (84 - 92)
Fokom-Domgue J et al [278]	88,3 (73,1 - 95,5)	73,9 (50,7 - 88,7)

Les lignes directrices internationales actuelles préconisent l'utilisation du test ADN HPV dans une approche de co-test avec la cytologie[286], qui combine les avantages d'une haute sensibilité du test ADN HPV et d'une meilleure spécificité de la cytologie. Cela permet une augmentation de l'intervalle de dépistage chez les femmes testées négatives avec les deux tests, sans risque important d'omettre des lésions précancéreuses. Cependant, le coût des tests de détection d'HPV actuellement disponibles exclut l'utilité généralisée de cette méthode pour le dépistage du cancer du col utérin dans les

environnements pauvres en ressources. Récemment, un kit de test HPV rentable, CareHPV (Qiagen) a été évalué dans des environnements à faibles ressources. Une évaluation sur le terrain en Chine rurale a montré que la précision du CareHPV était supérieure à celle de l'IVA et proche de celle de HC2[287]. Une évaluation multi-pays de ce test en Inde, au Nicaragua et en Ouganda a également confirmé la sensibilité élevée (81,5%, 76,5-85,8%) et la spécificité (91,6%) de ce test[288]. La disponibilité commerciale de ce test devrait permettre une plus grande applicabilité du test ADN HPV dans les pays aux ressources limitées.

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

❖ Technique de destruction local pour le traitement des lésions précancéreuses :

Cryothérapie standard : C'est une méthode de destruction à base de gaz utilisée pour traiter une CIN2 + depuis 1964[289]. Il existe dans le commerce de nombreux appareils de cryothérapie à base de gaz utilisant du dioxyde de carbone (CO₂) ou de l'oxyde nitreux (N₂O) comprimé pour congeler le tissu cervical et provoquer une nécrose. L'OMS a mis au point un ensemble de spécifications techniques pour le matériel de cryochirurgie qui comprend une comparaison approfondie des appareils [290]. Les taux de guérison varient de 77% à 93%, ce qui est similaire aux taux de guérison des méthodes de résection telles que l'électro-résection à l'anse (LEEP : loopelectrosurgical excision procedure)[291].

CryoPen (CryoPen, Corpus Christi, TX) : Il est alimenté par l'électricité plutôt que par le gaz et élimine le tissu cervical par l'application d'une cryosonde refroidie à une température de -70 °C [292]. Le CryoPen original (développé pour une utilisation dans des environnements médicaux à revenus élevés) a été adapté pour une utilisation dans les pays à faibles ou moyens

revenus par le biais de modifications à travers des modifications qui améliorent la portabilité, la durabilité et l'accessibilité économique [293]. Le CryoPen adapté au pays à faibles ressources est composé d'un refroidisseur Stirling intégré dans une mallette de transport de taille d'une boîte à outils et d'une cryosonde adjacente. Le dispositif complet pèse 9 kg, peut être transporté à la main et peut traiter environ 24 femmes en une journée de 8 heures [294].

CryoPop (Jhpiego, Baltimore, MD) : C'est une adaptation de la technologie de cryothérapie standard, est conçu pour convertir le CO₂ en glace sèche. Il n'utilise qu'un dixième de la quantité de gaz par traitement par rapport aux dispositifs de cryothérapie conventionnels.

Thermoablation : Elle utilise la chaleur au lieu du froid pour éliminer les tissus. Initialement développée pour contrôler les saignements post-LEEP, elle a également été utilisée pour traiter les CIN2+. Dans une méta-analyse de 13 études sur les méthodes de destruction thermique, Dolman et al. [295] ont estimé un taux de guérison de 96% (IC 95%, 92% à 99%) pour une CIN1 et de 95% (IC 95%, 92% à 98%) pour une CIN2+. Bien que les méthodes de résection aient remplacé la thermoablation dans de nombreux contextes à ressources élevées, cette technique a refait surface dans les pays à faibles ou moyens revenus comme alternative à la cryothérapie. Le dispositif original de coagulation à froid WISAP (WISAP Medical Technology, Brunthal, Allemagne) consistait en une simple unité électrique avec un cadran de température et une sonde reliée par un câble. Le dispositif adapté aux pays à faibles moyens revenus est un ordinateur de poche fonctionnant à l'électricité ou avec une batterie externe.

Protocole de traitement et mise en œuvre :

Les lignes directrices actuelles de l'OMS pour le traitement des CIN recommandent le protocole de cryothérapie suivant: un cycle de double congélation (congélation de 3 minutes, décongélation de 5 minutes, congélation de 3 minutes) avec du gaz CO₂ ou N₂O à une température égale ou inférieure à -20 °C. L'OMS reconnaît qu'il s'agit d'une faible recommandation [296].

La recommandation actuelle pour l'utilisation de CryoPen est une congélation unique de 5 minutes et CryoPop utilise un cycle de double congélation. L'OMS ne souscrit à aucune de ces technologies. Peu d'études ont évalué les alternatives au protocole de double congélation. Deux ont étudié l'utilisation d'un seul cycle de congélation et la profondeur de la nécrose des tissus cervicaux qui en résulte. Adepiti et al. [297] ont comparé l'efficacité de la cryothérapie à double congélation par rapport à la cryothérapie à simple congélation du N₂O et ont utilisé une valeur de référence de la profondeur de la nécrose $\geq 4,8$ mm, qui avait été établie à partir d'études précliniques antérieures. Avec le protocole de double congélation, le critère de référence a été atteint chez 87% et 73% des patientes (lèvre antérieure et postérieure, respectivement); à l'inverse, parmi les patientes ayant subi un cycle de congélation unique, le critère de référence n'a été atteint que dans 37% et 20%, respectivement. Cremer et al. [298] ont toutefois constaté qu'une seule congélation de 5 minutes avec du N₂O permettait d'obtenir une profondeur de nécrose moyenne non inférieure à celle obtenue avec une double congélation. Mariategui et al. [299] ont comparé l'efficacité des deux gaz (CO₂ et N₂O) et ont montré que la profondeur maximale de nécrose est plus grande avec le N₂O (5,3 mm) qu'avec le CO₂ (3,4 mm). Les lignes directrices de l'OMS indiquent que l'un ou l'autre gaz est acceptable [3].

Aucune directive de l'OMS n'existe en ce qui concerne la thermoablation. De plus, il n'y a pas de consensus dans la littérature sur la température optimale de

thermoablation, le temps d'application ou le nombre d'applications. Une limite de toutes les études de thermoablation est que les taux de guérison reposent sur la cytologie avec ou sans résultats de colposcopie plutôt que sur les résultats de la biopsie. La sensibilité de la cytologie est estimée à environ 50%, ce qui en fait une limite majeure dans l'estimation des taux de guérison [300]. Les données disponibles suggèrent qu'un régime de thermoablation de 20 secondes pourrait être inadéquat sur la base de la profondeur de la nécrose. Bien que l'importance clinique de la profondeur de la nécrose soit incertaine, il s'agit d'un paramètre utile pour les comparaisons de protocole. Par exemple, Haddad et al. [301] ont rapporté une profondeur moyenne de nécrose tissulaire de 2,6 mm après traitement avec une seule application de thermoablation à 100 °C pendant 20 secondes, alors que la profondeur de nécrose atteignait 3,5 mm chez les femmes traitées à 120 °C pendant 30 secondes. Chen et al. [302], ont utilisé les poitrines de poulet comme substitut du tissu cervical humain et ont trouvé une profondeur moyenne de nécrose de 3,75 mm après thermoablation avec le dispositif de Liger à 100 °C pendant 20 secondes. Cependant, la profondeur moyenne de la nécrose a augmenté pour atteindre 3,9 mm et 4,7 mm après des applications de 30 et 40 secondes, respectivement. La standardisation du protocole de thermoablation optimal est essentielle pour obtenir des résultats reproductibles et des interventions réussies. Les recherches à venir devraient porter sur le meilleur protocole à suivre, en particulier pour les nouvelles technologies et la thermoablation.

Acceptabilité par les prestataires de la santé et les patientes :

La plus forte recommandation de l'OMS concernant la cryothérapie (c'est-à-dire celle qui contient le plus de données probantes) est que les prestataires de santé de niveau intermédiaire puissent effectuer la procédure [296]. Les thérapies destructrices locales peuvent être administrées par différents prestataires

qualifiés, y compris, mais sans s'y limiter, aux médecins. Dans de nombreuses études de mise en œuvre sur la cryothérapie [303, 304] et la thermoablation [305, 306], des professionnels de la santé non médecins ont fourni un traitement. À notre connaissance, toutefois, aucune étude n'a évalué spécifiquement l'acceptabilité des prestataires. Certaines études ont exploré l'acceptabilité des patientes et la morbidité associée à la cryothérapie. L'écoulement aqueux est l'effet indésirable le plus fréquent, suivi d'une légère douleur abdominale [142, 307, 308]. Trois études ont évalué la satisfaction des patientes après le traitement. Adefuye et al. [308], ont rapporté que 98,2% des 220 femmes ont déclaré que la procédure avait été conforme à leurs attentes et 95% ont déclaré qu'elles recommanderaient la cryothérapie à d'autres femmes. Lewis et al. [309] ont constaté une satisfaction de 100% à l'égard de la cryothérapie chez 22 femmes interrogées lors de leur visite de suivi de trois mois. Ce résultat reflète uniquement les réponses de celles qui sont revenues pour un suivi, ce qui suggère un possible biais d'attrition. Phongsavan et al. [307], ont constaté que les 113 femmes traitées par cryothérapie ont déclaré être satisfaites ou très satisfaites du traitement. Quelques études ont évalué l'acceptabilité de la thermoablation en termes d'événements indésirables [310, 311]. Sur un échantillon de 52 femmes, Naud et al. [311] ont rapporté que la douleur et les crampes (79%) étaient l'événement indésirable le plus fréquent, suivis d'une sensation de chaleur dans le vagin (25%). Viviano et al. [310], ont trouvé que bien que 95,5% des 110 femmes étudiées aient ressenti une certaine douleur au cours du traitement en l'absence d'analgésie, l'indice moyen de la douleur était de 3 sur 10 (écart-type, 1,6) sur l'échelle visuelle analogique, ce qui indique une douleur légère ou modérée. Une étude de Duncan et al. [312], comparant deux analgésiques (prilocaine et félypressine) pour le soulagement de la douleur au cours de la procédure, ont conclu que les deux médicaments réduisaient efficacement la douleur. Néanmoins, les auteurs ont conclu que la douleur était bien tolérée et

que la plupart des patientes ne nécessitaient pas d'analgésie. Des analyses préliminaires ont montré que le CryoPen et la cryothérapie standard sont bien tolérées par les femmes. Alfaro et al. [313], n'ont rapporté aucune différence entre la douleur ressentie pendant la cryothérapie standard et le traitement par CryoPen. Des recherches supplémentaires devraient examiner les attitudes des prestataires à l'égard du traitement en utilisant des approches qualitatives et quantitatives. De même, l'acceptabilité des patientes doit être quantifiée à l'aide de méthodes telles que les enquêtes de satisfaction incluant la douleur ressentie au cours de la procédure et d'autres effets indésirables.

Complications obstétriques à long terme après une cryothérapie :

Étant donné que beaucoup de femmes traitées pour une CIN sont en âge de procréer, les effets sur les issues obstétricales sont une préoccupation importante. Dans l'ensemble, les femmes qui subissent un traitement CIN présentent un risque plus élevé d'accouchement prématuré et de morbidité périnatale par rapport à la population générale sans traitement [314]. Très peu de recherches ont été menées sur les résultats obstétriques après un traitement destructeur. Deux études ont montré une association entre traitement par résection et naissance prématurée [315, 316]. Bien que certaines preuves suggèrent qu'il y a moins de risques après les thérapies destructrices par rapport aux thérapies par résection, il y a un manque des données sur les méthodes individuelles. Des recherches supplémentaires sont essentielles pour élargir nos connaissances sur les résultats obstétricaux après les traitements destructeurs, en particulier dans les pays à faibles ou moyens revenus. Les essais prospectifs seraient l'idéal, mais ils sont difficiles à réaliser en raison du recrutement et du suivi nécessaires pour détecter de petites différences de résultats relativement rares. Des problèmes d'ordre méthodologique supplémentaires découlent d'études moins rigoureuses méthodologiquement, notamment en raison d'un

biais de sélection, d'information et du manque de contrôle de confusion. Les données rétrospectives, malgré leurs limites, peuvent donner un aperçu des données basées sur la population. Les études ultérieures devraient également prendre en compte la physiopathologie sous-jacente et les conditions pouvant contribuer aux résultats obstétricaux chez les femmes traitées pour CIN. Ces influences peuvent être liées à une infection à HPV, à la réponse immunitaire de l'hôte, à une distorsion de la physiologie cervicale due au traitement ou à une combinaison de facteurs. Une confirmation histologique précise des lésions traitées et des données de suivi appropriées, peuvent aider à résoudre ces lacunes dans les connaissances. En ce sens, la surveillance post-commercialisation et les registres peuvent fournir des informations précieuses pour répondre à la question sur la meilleure méthode de traitement des femmes en âge de procréer.

Techniques de résection pour le traitement des lésions précancéreuses :

Technique de conisation :

La conisation devrait être effectuée avec une connaissance approfondie de l'emplacement possible et de l'importance des lésions cervicales. Une bonne technique standardisée permet un diagnostic très précis des anomalies de l'épithélium cervical [317]. L'objectif est d'éliminer la lésion d'une pièce intacte que le pathologiste peut analyser facilement. La taille et la qualité de la pièce chirurgicale sont cruciales. Trop souvent, les pathologistes doivent travailler avec des cônes trop petits, trop morcelés ou difficiles à orienter. La résection d'un cône peut être techniquement difficile car la consistance du tissu à enlever peut varier et en raison d'un saignement peropératoire. Un tel saignement peut être en grande partie évité en infiltrant le col de l'utérus avec un agent vasoconstricteur (noradrénaline diluée). Une solution saline normale peut être utilisée sans additifs vasoconstricteurs, mais ne fait rien pour un champ chirurgical.

La résection diathermique à l'anse :

La diathermie implique de couper avec du courant électrique. La technique nécessite une anesthésie locale ou générale. L'équipement consiste en une anse en fil d'acier inoxydable mince, disponible dans une gamme de tailles, attachée à une pièce à main de cautérisation standard. Une variété de dispositifs combinés de coupe et de coagulation sont disponibles [317-319]. Un courant de coupe pur doit être utilisé pour réséquer la pièce afin de limiter les artefacts thermiques pouvant masquer les bords du cône lors de l'histologie. Le cône excisé peut être large et peu profond, ou étroit et haut, selon l'emplacement et la taille de la lésion. La résection à l'anse peu profonde est appropriée si la lésion est confinée colposcopiquement à l'exocol ou à la partie inférieure du canal cervical (zone de transformation de type 1) (Figure n°21a). Si la lésion s'étend dans le canal hors du colposcope (zones de transformation de type 2 ou 3), environ les deux tiers du canal doivent être excisés (Figure n°21b).

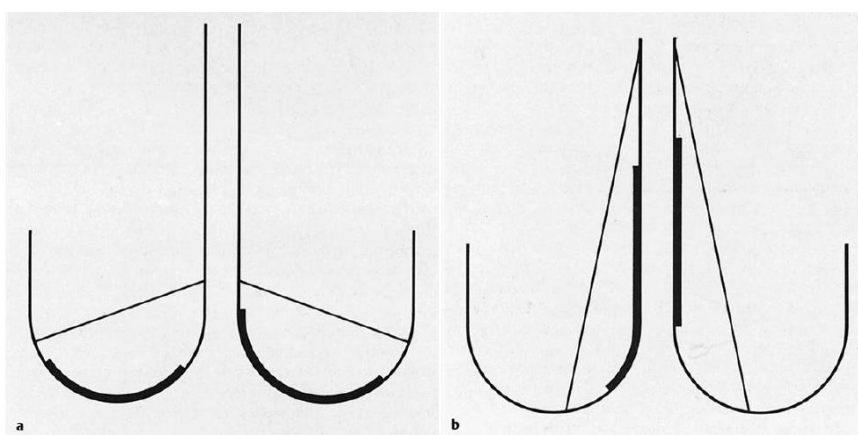


Figure 22 : Type cône.

(a) Si la lésion est principalement sur l'exocol (zone de transformation de type 1, résection de type 1), un cône peu profond suffit. (b) Si la lésion est principalement dans le canal, un cône long et étroit atteignant la région de l'orifice interne est nécessaire (zone de transformation de type 3, résection de type 3).

La technique est la suivante [317]. Le col est saisi avec une pièce à une dent aux positions de 3 heures et de 9 heures en dehors de la zone d'intérêt et est soumis à une certaine traction (Figure n°22a). Le col de l'utérus est infiltré par un vasoconstricteur dilué. L'iode est appliqué pour délimiter l'étendue de la lésion.

Une anse appropriée est sélectionnée pour retirer la lésion avec une petite marge de tissu normal (coloré à l'iode). L'anse est placée doucement sur la lésion avec juste assez de pression pour plier légèrement le fil. Le courant de coupe est appliqué et après un bref instant, l'anse pénètre dans l'épithélium cervical. Il est essentiel de tirer plutôt que de pousser l'anse à travers le col (Figure n°22a, b). Si l'anse est traînée, une coupe peu profonde est faite. L'anse laisse un trou pâle dans le col de l'utérus, avec une petite quantité de saignement au bord de la muqueuse (Figure n°22c). On place une suture dans le spécimen à 12 heures pour l'orienter le pathologiste.

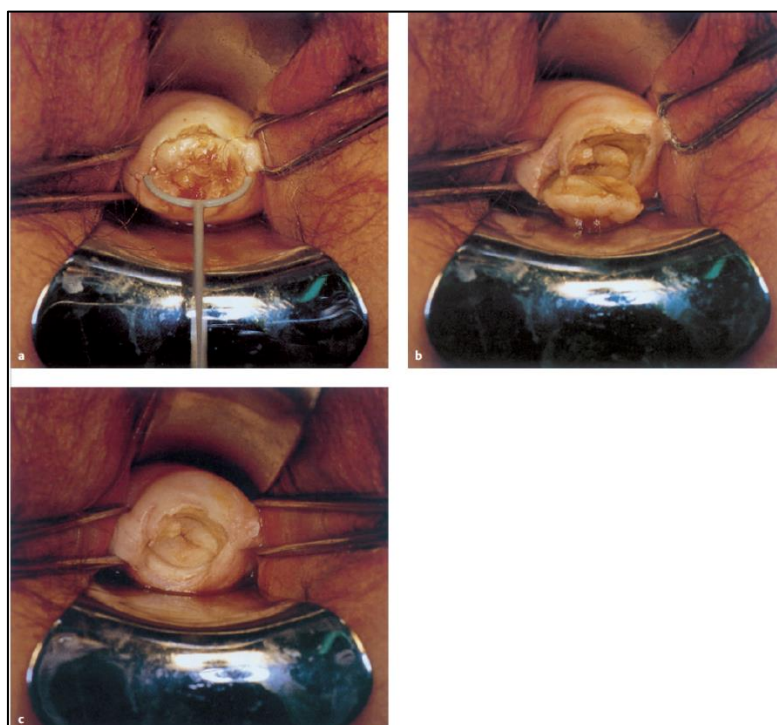


Figure 23 :La résection à l'anse diathermique.

(a) Résection à l'anse diathermique. Le col est saisi avec une pièce à une dent à 3 heures et à 9 heures, infiltré avec environ 30 ml de vasoconstricteur dilué et coloré à l'iode. L'anse est choisie de manière à ce que le tissu puisse être retiré avec une berge nette d'un seul coup à travers le col. (b) La pièce vient se poser sur le spéculum postérieur. Elle est marquée avec une suture à 12 heures et envoyé pour examen pathologique. (c) La plaie à la surface est séchée immédiatement après la résection. Elle est coagulée avec la diathermie; le vagin n'est pas bourré de compresse.

Dans des cas choisis (à savoir, de grandes lésions avec à la fois un composant exo-cervical et endo-cervical), on peut initialement retirer une pièce large mais peu profond (exocervical) puis une seconde pièce plus étroite du canal endocervical (parfois appelée conisation en chapeau de cowboy). L'électrode de

l'anse est maintenant remplacée par une électrode à bille et la surface coupée du col de l'utérus est coagulée. Alternativement, cela peut être fait avec un coagulateur à faisceau d'argon. Il n'est généralement pas nécessaire bourré le vagin par la suite.

Conisation au bistouri froid :

La conisation à bistouri froid, qui était autrefois la norme, est maintenant effectuée pour certaines indications telles que l'AIS, la reconnaissance, les lésions avec une composante endocervicale étendue et si la fertilité n'est pas une considération primordiale. L'avantage est qu'il n'existe aucun artefact thermique susceptible de masquer le statut des berges. Le col de l'utérus est infiltré avec une aiguille de calibre moyen sur quatre à six sites extérieurs de toute lésion (Figure n°23a). Selon la taille du col de l'utérus, on injecte jusqu'à 40 ml de vasoconstricteur dilué, suffisamment pour produire un gonflement et un blanchiment de tout le col de l'utérus (Figure n°23b). Ensuite, la solution d'iode de Lugol est appliquée généreusement pour délimiter les berges du tissu anormal (qui apparaît en jaune) (Figure n°23c). Une incision circonférentielle est faite pour définir la base du cône. Idéalement, il devrait être en dehors de toute lésion visible. Rarement, si la lésion est grande, il faut couper plus près des berges, voire à travers une zone jaune iodée. Cela devrait être noté dans le rapport chirurgical et le pathologiste devrait être informé en conséquence. Les lésions qui s'étendent au cul-de-sac vaginal ou même aux parties supérieures du vagin au-delà des limites du cône doivent être évaluées avec plusieurs biopsies. Lorsque l'incision est approfondie, le tissu précédemment injecté apparaît en blanc et ne saigne pas. Le tissu mou et œdémateux permet une résection douce et uniforme. La coupe est ensuite inclinée vers le canal pour atteindre la hauteur souhaitée du cône. L'incision doit être suffisamment large pour que le canal ne soit pas pénétré par inadvertance et que le cône ne soit ouvert. Lorsque la

résection se rapproche du bord du cône, la surface de coupe de l'échantillon peut être saisie à l'aide d'une pince afin de faire ressortir l'apex (Figure n°23d). L'apex est ensuite sectionné et le spécimen retiré. Le spécimen est marqué avec une suture à 12 heures. Le bord coupé de la plaie est blanc, mais il peut y avoir plusieurs points de saignement (Figure n°23e). La surface entière de la plaie est ensuite électro-coagulée, avec une attention particulière pour les points de saignement. Ceci contrôle le saignement et contracte la zone de la plaie lorsque la solution infiltrée est vaporisée (Figure n°23f). L'emballage n'est généralement pas nécessaire, et il n'y a pas besoin de sutures. En particulier, les sutures dites de Sturmdorf, qui provoquent des cicatrices, une distorsion et une sténose du col, sont obsolètes. Le col de l'utérus cicatrise et se reconstitue mieux en l'absence de sutures. Environ 6 semaines après la conisation, le col de l'utérus semble souvent nullipare (Figure n°25), et tout raccourcissement ne peut être détecté que par palpation ou échographie.

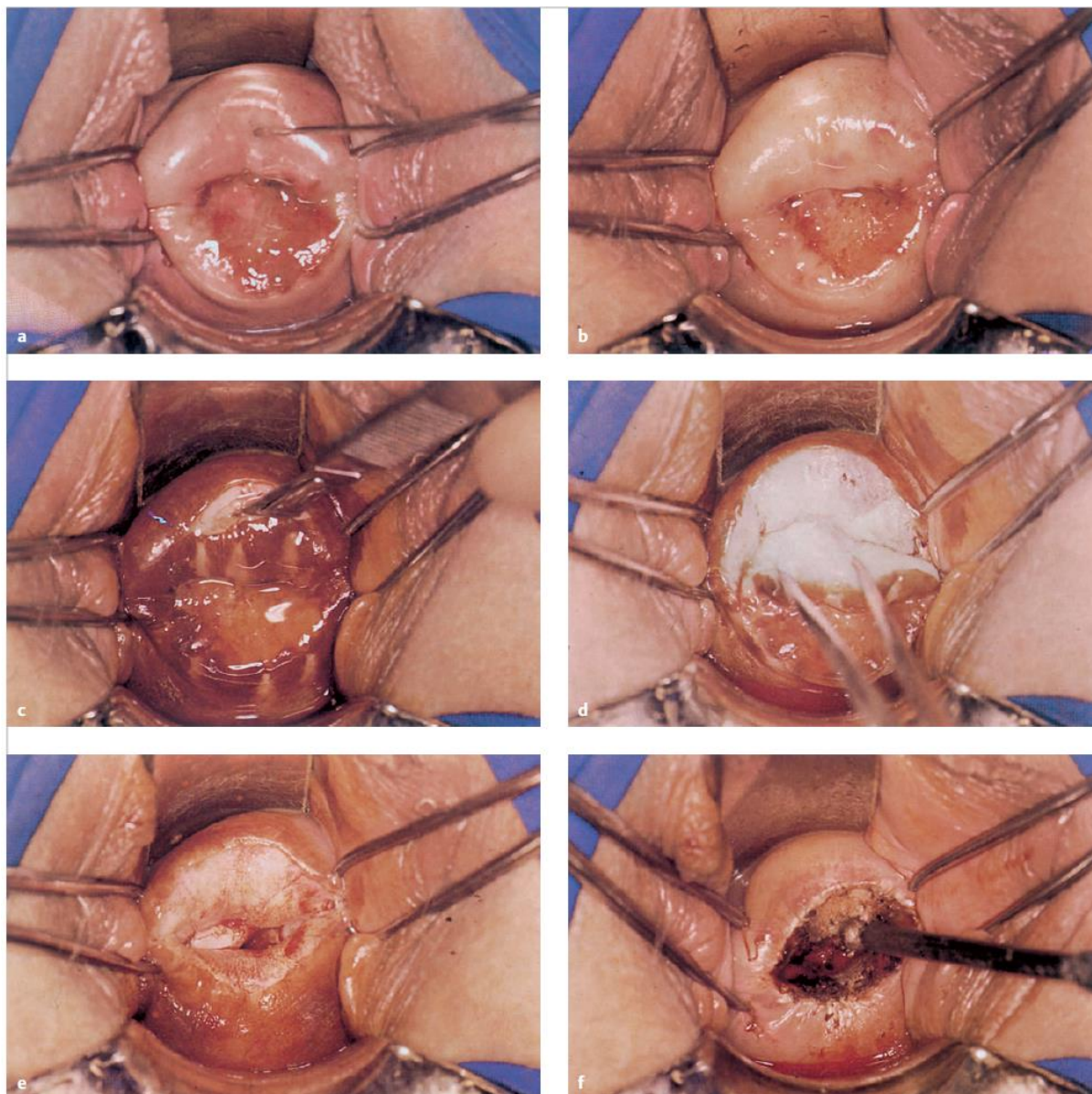


Figure 24 : Conisation au bistouri froid.

(a) L'aiguille est insérée à l'extérieur de la lésion. (b) Après l'injection d'un produit vasoconstricteur en plusieurs points, l'exocol dans son ensemble présente une montgolfière et un blanchiment. (c) La résection est commencée après l'application de l'iode de Lugol. Le tissu injecté est blanc. Les sites d'injection sont indiqués par les sommets des triangles clairs, ce qui est dû au suintement de la solution injectée et à la dilution consécutive du Lugol. (d) Une fois que la base du cône, qui est toujours attachée à son extrémité, est résectuée, le cône est saisi avec une pince placée en périphérie de la surface épithéliale. Le tissu est assez exsangue. (e) Après le retrait du cône, plusieurs points de saignement apparaissent. (f) La surface de la plaie est électro-coagulée. Le col de l'utérus se contracte à mesure que la solution injectée s'évapore; la surface de la plaie est ainsi réduite.

Complication de la conisation :

La complication la plus fréquente est le saignement postopératoire, qui survient généralement entre les jours 8 et 10 postopératoires [317, 320]. L'incidence des saignements postopératoires se situe entre 3% et 23% [320-

324] (Tableau n°10) et peut être réduite en infiltrant le col de l'utérus avec un produit vasoconstricteur dilué avant conisation et en coagulant une coupe de surface. Des saignements excessifs pendant ou immédiatement après la procédure sont généralement dus à une mauvaise technique. Ni les sutures de Sturmdorf [320] ni la ligature de la branche descendante de l'artère utérine [320, 323] ne semblent réduire l'incidence des saignements postopératoires [321]. Le traitement des complications hémorragiques est présenté dans le Tableau n°11. Les complications infectieuses sont rares (Tableau n°10) et peuvent être limitées en traitant les infections vaginales avant la chirurgie. Environ 6 semaines après la conisation, le col est cicatrisé. Tout raccourcissement est détecté par palpation ou échographie. La majeure partie de la littérature indique une augmentation du taux de prématurité après la conisation, plus particulièrement avec la conisation au bistouri froid [325-327]. Il n'y a aucune preuve soutenant du cerclage prophylactique.

Tableau 10 : Complications de la conisation par couteau froid chez 5 234 patients (Graz, 1958–1984)

Complications	Nombre de cas
Perforation	3 (0,005%)
Hémorragie	329 (6,3%)
Transfusion	56 (1,0%)
Infection	12 (0,2%)
Sténose cervicale	38 (0,7%)

Tableau 11 : Traitement des complications hémorragiques (Graz, 1981-1984)

Type de traitement	Nombre de cas
Femme enceinte	13 (24%)
Emballage, tamponnement	25 (45%)
Coagulation par la diathermie	7 (13%)
Suture	10 (18%)

Conisation au laser :

Le col de l'utérus est coloré à l'iode comme décrit précédemment. Le laser à dioxyde de carbone est utilisé dans le mode de découpe focalisé sur la plus petite taille de spot. La lésion est circonscrite sous guidage colposcopique avec une petite berge. L'incision est réalisée plus profondément verticalement aussi loin que nécessaire pour déterminer l'étendue estimée de la lésion intra-cervicale. Les saignements sont minimes, car les vaisseaux sanguins sont rapidement coupés et rétractés. Pour réduire les dommages de la pièce et faciliter la découpe, le bloc est retiré du faisceau avec une pince fine. La base du cylindre circonscrit est ensuite découpée au bistouri ou au laser en manipulant le bloc avec une pince. Un trou cylindrique sec doit rester à la fin de la procédure, montrant le tissu stromal profond et blanc du col de l'utérus avec quelques taches de carbone à la surface [328].

Comparaison de la résection à l'anse, de la conisation au bistouri froid et de la conisation au laser

Dans une étude randomisée, la résection à l'anse a éliminé moins de tissus sains que la conisation au bistouri froid, sans réduire le risque de résection totale [329]. Bien que la largeur moyenne des lésions ne diffère pas, les échantillons obtenus avec cette dernière procédure étaient plus petits et contenaient moins de canal cervical. Les saignements postopératoires n'étaient pas plus fréquents. Cela confirme les résultats selon lesquels les complications augmentent avec la taille du cône [323]. S'il existe une association entre la quantité de tissu cervical prélevée lors de la conisation et le taux d'incompétence cervicale lors de grossesses ultérieures, la résection de l'anse est préférable pour les patientes qui souhaitent une grossesse future [325, 330]. La résection à l'anse est techniquement plus facile et prend moins de temps, mais induit parfois des artefacts d'électrocautérisation, de sorte qu'une évaluation histologique des

berges est difficile. La conisation au laser est relativement coûteuse et prend beaucoup de temps et modifie considérablement le tissu [318, 319, 329, 331]. Le résultat esthétique après cicatrisation du trou après ablation au laser est excellent (Figure n°25). Les sutures de Sturmdorf, qui produisent des cicatrices et des déformations rendant le suivi difficile, sont obsolètes (Figure n°26).

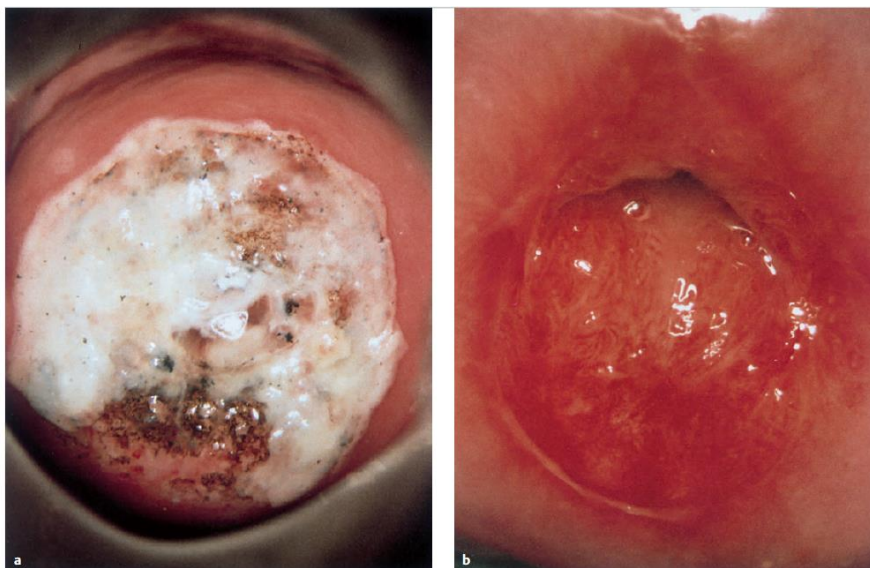


Figure 25 : Cicatrisation après vaporisation au laser.

(a) Dix jours après la vaporisation au laser d'une lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LIEBG), le site d'ablation est recouvert de fibrine et de la glaire et une carbonisation résiduelle subsiste. (b) A 6 semaines, la guérison ascendante du col utérin a conduit à un épithélium rose brillant avec une légère cicatrisation résiduelle à la périphérie.



Figure 26 : Cicatrisation de la conisation au bistouri froid.

Trois mois après la conisation au bistourifroid avec des sutures de Sturmdorf pour l'hémostase. Le résultat esthétique est médiocre et de larges cicatrices masquent la JSC, rendant ainsi le suivi plus difficile.

4. MÉTHODOLOGIE

4.1. Cadre d'étude:

Notre étude s'est déroulée dans la commune IV du District de Bamako. Les centres de santé communautaires (CSCOM) et le centre de santé de référence (CSRéf) de ladite commune ont été pris comme lieu de l'étude.

La commune IV a une superficie de 37,68 km² soit 14,11% de surface du District de Bamako, pour une population de 300 085 habitants ; elle est subdivisée en huit (8) quartiers qui sont :

- Lafiabougou, Hamdallaye, Djicoroni para, Sebenicoro, Kalabambougou, Taliko, Sibiribougou et Lassa.

Ces quartiers sont couverts par un (1) CSRéf et dix (10) CSCOM qui portent les noms suivants : ASACOLA1 ET 2 ; ASACOLAB5 ; ASACOHAM ; ASACODJIP ; ASACODJENEKA ; ASACOSEK ; ASACOSEKASI ; MATERNITÉ RENÉ CISSÉ ET ASACOLAB.

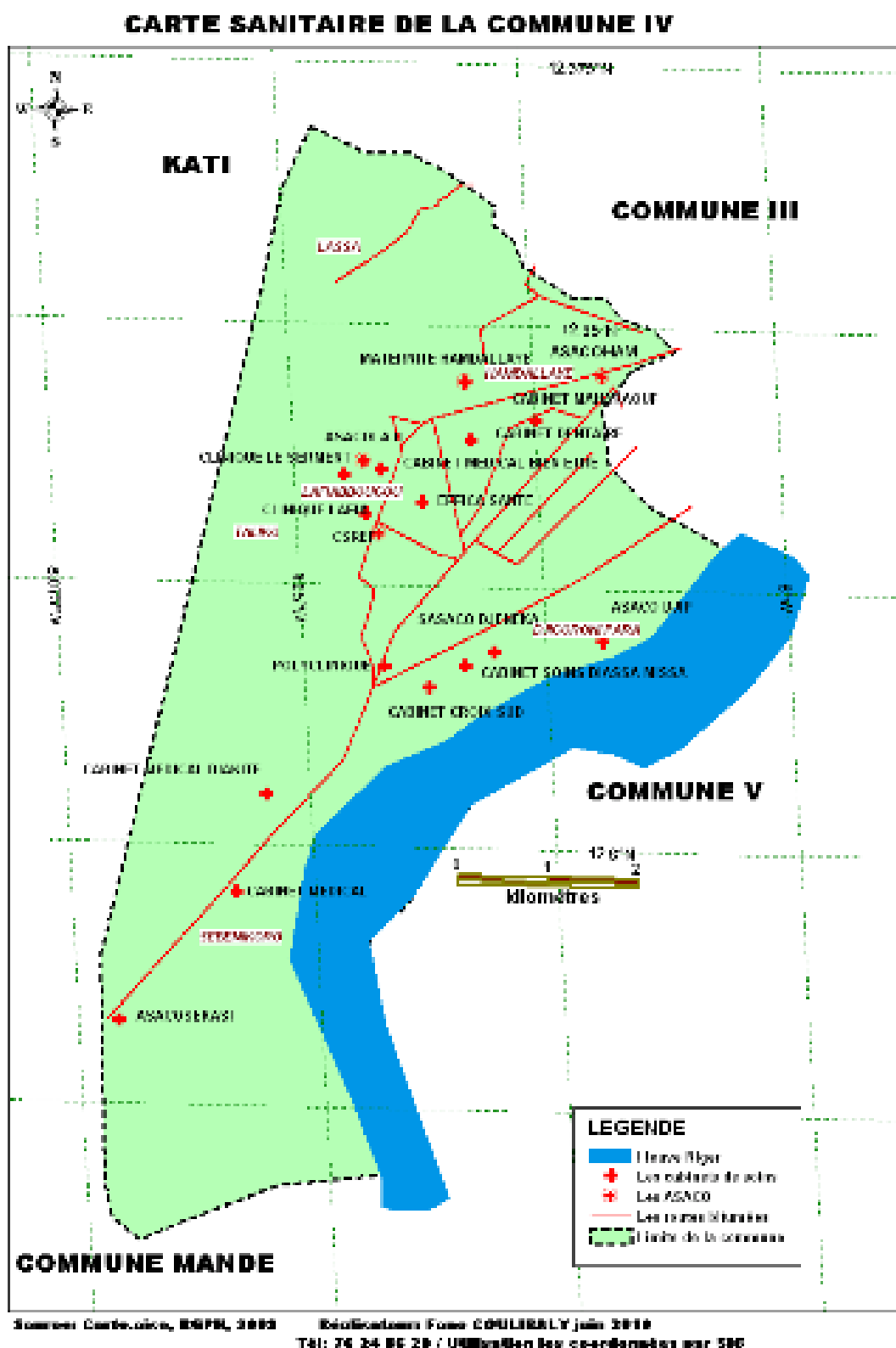


Figure 27 : Carte sanitaire de la commune IV du District de Bamako.

Organisation des centres de santé de la commune IV:

❖ Centres de santé communautaires :

Ce sont des centres de proximité qui couvrent des aires sanitaires des différents quartiers qui les habitent. Ce sont des centres du 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 IV:

C'est un centre de deuxième niveau de la pyramide sanitaire, avec une organisation et un plateau technique suffisant pour répondre aux besoins sanitaires de la population de ladite commune. Il a été créé en 1981 comme maternité puis érigé en centre de santé de référence 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 par histologie ou par approche « dépister-traiter » (anomalies cervicales détectées par IVA/IVL). Les personnels sanitaires en charge du dépistage dans notre centre sont :

- Des gynécologues obstétriciens ;
- Trois (3) 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 est chargé de collecter et saisir des données de dépistage.

4.2. Type et période d'études :

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive à visée analytique qui s'est déroulée sur une période de huit (08) ans, allant du 01 janvier 2010 au 31 décembre 2017. L'étude s'est déroulée en deux phases : (1) la période du 01

janvier 2010 au 30 juin 2016 le dépistage de routine effectué dans toutes les structures sanitaires du District de Bamako. La période de juillet 2016 au 31 décembre 2017 couvre la période de campagne de dépistage gratuit du cancer du col utérin.

4.3. Population d'études :

Toutes les femmes en période d'activité génitale ou en ménopause reçues dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus dans les différentes aires sanitaire de la commune IV du district de Bamako quel que soit leur mode d'admission, pendant la période d'étude.

4.3.1. Critères d'inclusion :

Elles ont été incluses dans notre étude, toutes les femmes en activité génitale ou en ménopause venue d'elles-mêmes ou orientées pour le dépistage du cancer du col utérin et qui ont accepté le principe de dépistage après un 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 un cancer du col de l'utérus ;
- Les femmes enceintes ;
- Les femmes ayant bénéficié d'une hystérectomie totale;
- Les femmes en période de menstruation;
- Les femmes en postpartum ;
- Les 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 :

Le dépistage du cancer du col de l'utérus est une activité de routine, du lundi au jeudi de 8 heures du matin à 16 heures l'après-midi dans tous les centres sanitaires du District de Bamako. Il est effectué par des sages-femmes qualifiées en la matière. Tenant compte du taux de couverture faible en dépistage, une campagne de dépistage gratuit du cancer du col utérin « Week-end 70 » a été organisée dans le District de Bamako en collaboration avec les femmes « Orange-Mali ». Un CSRéf de chacune des communes a participé à cette activités plus trois CSCom par commune. L'objectif de ce programme était d'augmenter le taux de couverture en dépistage jusqu'à l'atteinte de 70% sur 3 ans et également de renforcer les activités de dépistage dans les différentes structures. Ainsi, un dépistage gratuit était offert tous les vendredis et les samedis. Afin de mobiliser les femmes éligibles, plusieurs stratégies de sensibilisation ont été mises en place. Les agents de santé, la société civile, les leaders religieux, et les médias de large portée (radios, télévisions) ont tous participé à la mobilisation des femmes en véhiculant des messages de sensibilisation à travers des banderoles, des spots publicitaires et émissions (samedi loisir, aw ni sogoma et Top étoiles), etc. Les femmes venues d'elles-mêmes et celles mobilisées sur le terrain dans le cadre de la campagne ont bénéficié du dépistage du cancer du col utérin à l'aide de la technique IVA/IVL. Les matériels requis pour la réalisation de ce test sont présentés ci-dessous :

- 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 collin ;

- 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% pour la fixation des lames;
- 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.

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

Les cas d'anomalies du col suspectés dans les CSCOM ont été référés dans le CSRéf de la commune IV pour un deuxième test de confirmation ou une éventuelle biopsie. Les cols significativement positifs aux deux tests d'inspection visuelles ont été biopsiés, ensuite les pièces ont été fixées et envoyées pour l'analyse histologique. Un étudiant en année de thèse était chargé de suivre les cas d'anomalies cervicales détectées aux tests dans les CSCOM vers leCSRéf. Le traitement des lésions de bas grade confirmées par l'histologie

(infection à HPV, condylome plan, CIN1) a été fait soit par cryothérapie et par antibiothérapie combinées à des antiseptiques ovules au CSRéf de la commune IV. L'approche « dépister-traiter » a été fréquemment utilisée pour traiter les anomalies cervicales observées aux différents tests visuels après la réalisation d'une biopsie dans le CSRéf de la commune.

Les cas de lésions de haut grade (CIN2, CIN3) et les cancers invasifs (carcinome épidermoïde, adénocarcinome du col) ont été référés au CHU- Gabriel Touré pour une confirmation coloscopique et une stadification pour les cancers invasifs enfin de décider sur la prise en charge appropriée.

4.4.2.1. Suivi des patientes :

Les femmes traitées au niveau du CSRéf ont été suivies pendant une période 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 cas de lésions persistantes pendant plus de 6 mois ont été référés au CHU Gabriel Touré pour une confirmation coloscopique.

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 la fiche (F4) pour les examens anatomo-pathologiques dont comporte certains facteurs sociodémographiques (quartier, commune, âge, régime matrimonial 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. Le Tableau n°12, représente les variables collectées dans le cadre de l'étude.

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
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

4.6. Assurance qualité :

Dans le CSRéf de la commune IV, tous les gynécologues ont été impliqués dans la réalisation des tests de dépistage et du traitement des lésions. Une équipe de supervisions dirigée par un des gynécologues et la sage-femme chargée de l'unité de dépistage fait une sortie inopinée dans les CSCom tous les 3 mois pour constater, évaluer et corriger 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, la sage-femme de ce centre est envoyée au CSRéf pour des stages de perfectionnement aux techniques de tests IVA/IVL. C'est dans le même cadre de renforcement des capacités qu'une autre équipe similaire de supervisions hebdomadaire a 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 pour s'assurer du bon fonctionnement de la campagne en terme de mobilisation, effectivité du dépistage dans tous les centres concernés. Une évaluation des niveaux des agents de santé en dépistage était également effectuée. 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 les agents.

❖ Définition opératoire :

- La définition de certains concepts est utile pour cette étude.
- **Lésions précancéreuses du col ou néoplasie intra épithéliale CIN ou dysplasie** : sont l'ensemble des pathologies à potentiels malins du col de l'utérus.

- **La néoplasie intra-épithéliale (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.
 - **Paucigeste** : les femmes ayant 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
- **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 IV. Le même exercice a été réalisé pour calculer la couverture en dépistage par aire de santé sanitaire de la commune IV.

4.8. Aspects éthiques :

C'est un travail scientifique qui concerne la sante sexuelle et productive de la femme, les cancers gynécologiques notamment le cancer du col utérin à travers le dépistage. 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 durant tout le processus de l'analyse des données.

5. RÉSULTATS

5.1. Description générale :

Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017, environ 44 076 femmes provenant de la commune IV ont été dépistées pour le cancer du col utérin. Parmi ces femmes, 24 403 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 dépistées :

L'âge médian des femmes dépistées était de 30 ans ; 25% des femmes dépistées avaient un âge inférieur ou égal à 24 ans. Une proportion similaire avait un âge supérieur ou égal à 39 ans. Les tranches d'âge de 20 –39 représentaient 67,5% de l'échantillon total. Les femmes de moins de 20 ans et celles de plus de 60 ans représentaient respectivement une proportion de 8,3% et 2,6%, Figure n°28.

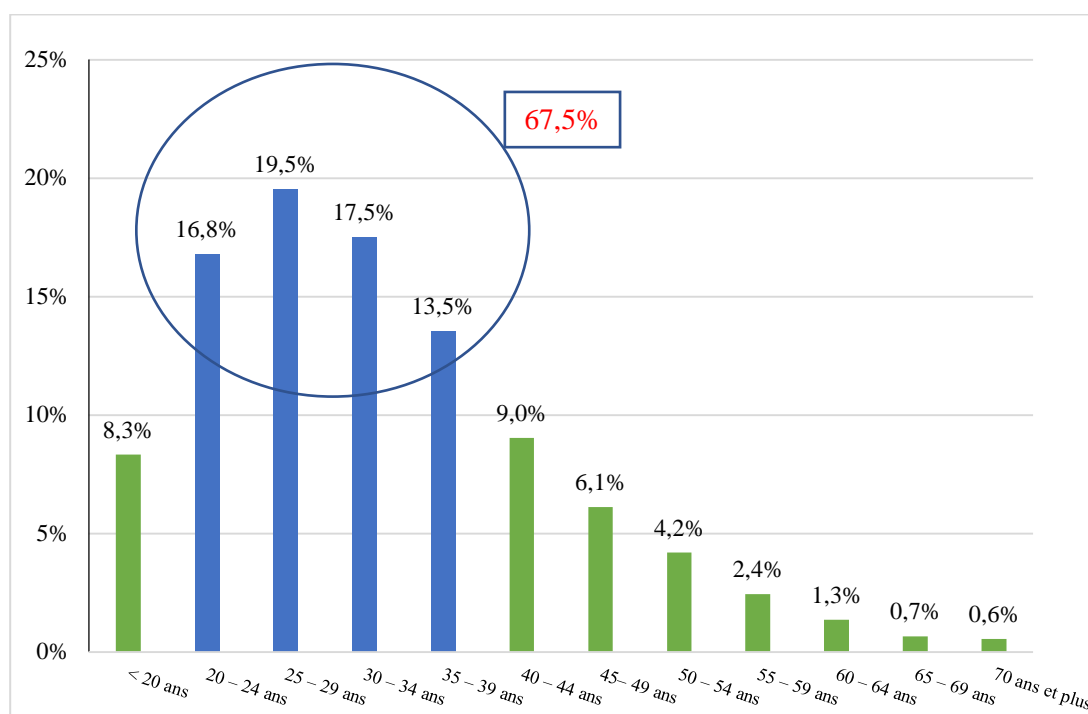


Figure 28 : Répartition des femmes dépistées selon les tranches d'âge.

❖ **Année de naissance :**

Nous observons sur la Figure n°29 que les femmes nées entre 1985 – 1994 et celles nées vers 1975 – 1984 étaient les plus représentées avec respectivement une proportion de 37,1% et 26,5%.

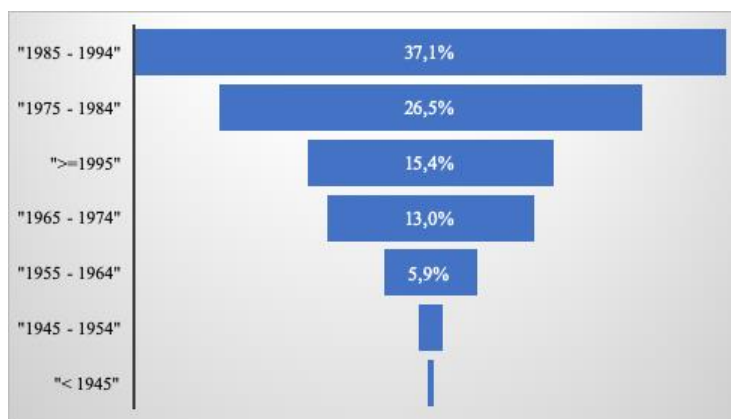


Figure 29 : Répartition des femmes dépistées selon les années de naissance.

❖ **Utilisation des méthodes contraceptives :**

Seulement 24% des femmes de cette étude ont rapporté avoir utilisé une méthode contraceptive au moins une fois au cours de la vie, Figure n°30.

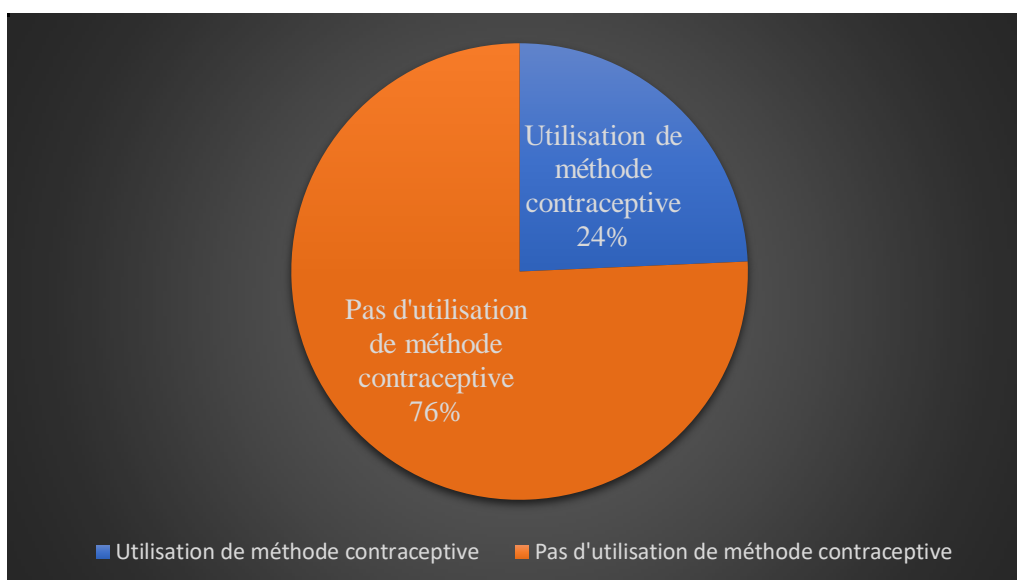


Figure 30 : Répartition des femmes dépistées selon l'utilisation des méthodes contraceptives.

❖ **Situation matrimoniale :**

Nous remarquons sur la Figure n°31 que la plupart des femmes de cette étude vivaient seules (57,5%), tandis que 21% des femmes étaient dans une relation polygamique ou monogamique. De plus, nous remarquons sur la Figure n°32, une diminution significative de la pratique de la polygamie avec l'augmentation d'année de naissance (Khi-Carré de Pearson ; $P < 0,0001$).

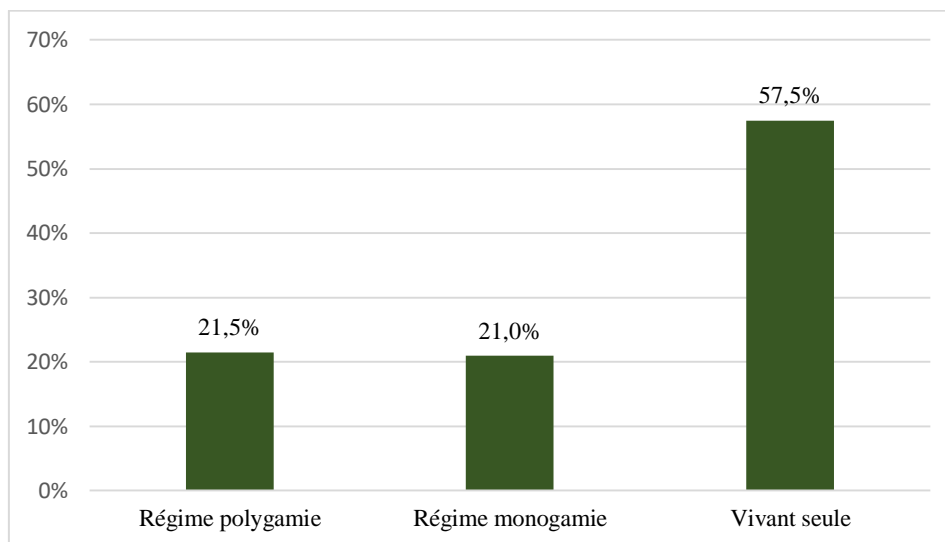


Figure 31 : Répartition des femmes selon la situation matrimoniale.
Vivant seule : Célibataire, divorcée, veuve.

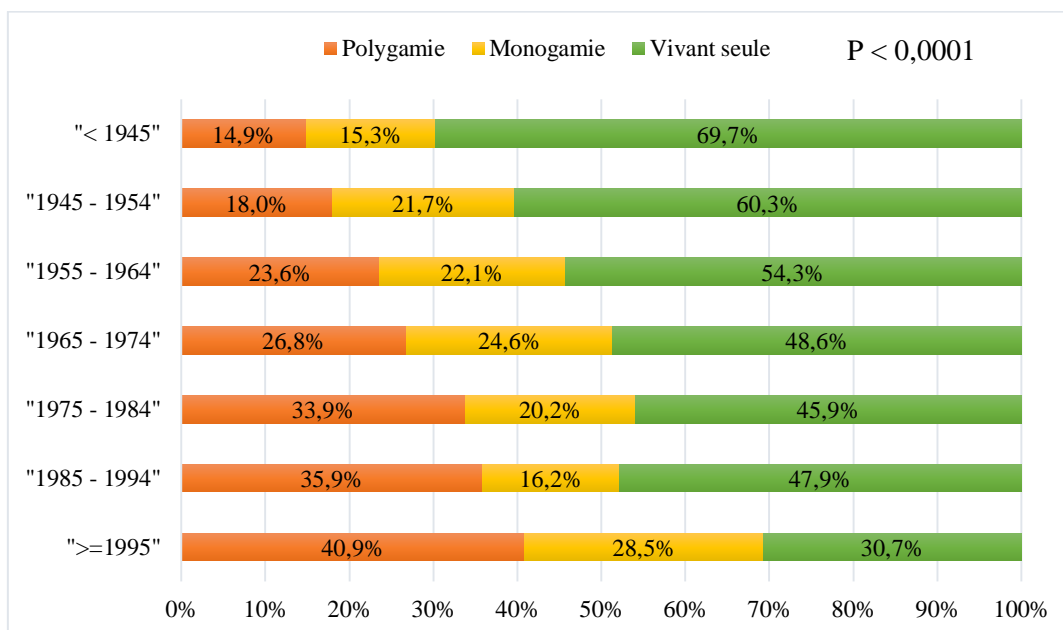


Figure 32 : Relation entre l'âge et le régime matrimonial des femmes dépistées pour le cancer du col utérin.

❖ **Mode d'admission:**

Presque toutes les femmes provenant de la commune IV sont venues d'elles – mêmes pour le dépistage du cancer du col utérin. Seulement, 1% était référée(Figure n°33)



Figure 33 : Répartition des femmes selon le mode d'admission.

❖ **La gestité:**

Les femmes paucigestes(gestité = 2 ou 3) et multigestes(gestité = 4 à 6), étaient les plus représentées dans cette étude, Figure n°34avec une proportion de 33,8% et 28,1% respectivement. Notre analyse temporelle montre une association entre l'âge et la gestité. En effet, nous observons sur la Figure n°35que presque de 50% des femmes nées vers 1945 étaient des grandes multigestes. Aussi, la grande multigestité diminue-t-elle significativement dans le tempsselon le test de Khi-carrée de Pearson ($p < 0,0001$).

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

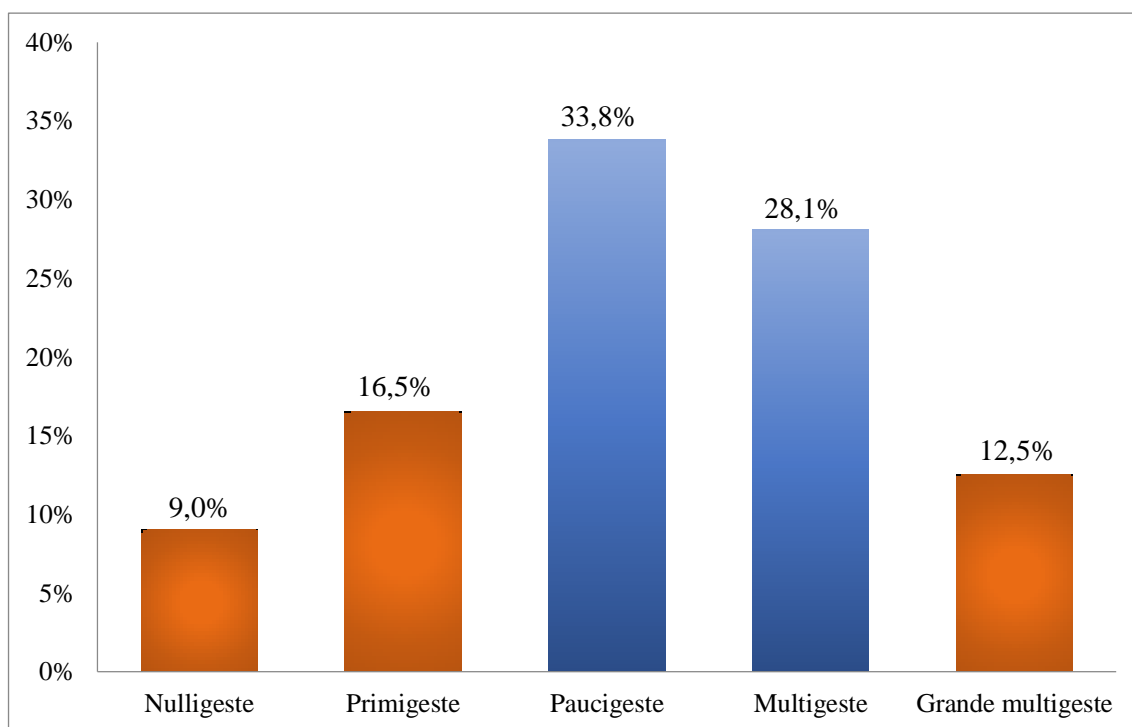


Figure 34 : Répartition des femmes dépistées selon la gestité.
*15221 valeurs manquantes.

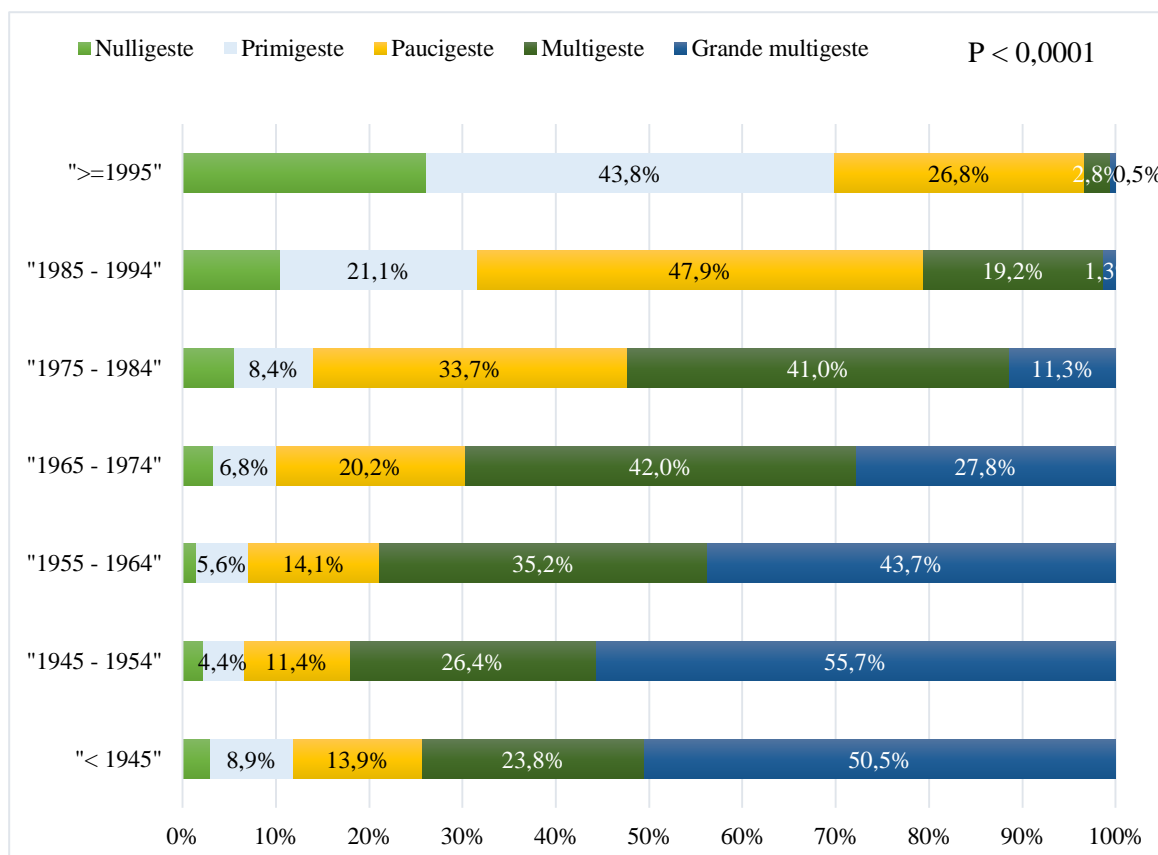


Figure 35 : Relation entre la gestité et l'âge.

5.3. Dépistage du cancer du col utérin:

5.3.1. Nombre annuel de femmes dépistées :

De 2010 à 2012, le nombre annuel de femmes dépistées pour le cancer du col utérin était en deçà de 1000. Entre 2013 – 2015, ce nombre est passé de 1895 femmes/an à 2654 femmes en 2015. Cependant, en 2016, ce nombre annuel a été multiplié par environ 3,5 (9372 femmes) et multiplié par environ 4,5 en 2017 (11462 femmes), Figure n°36.

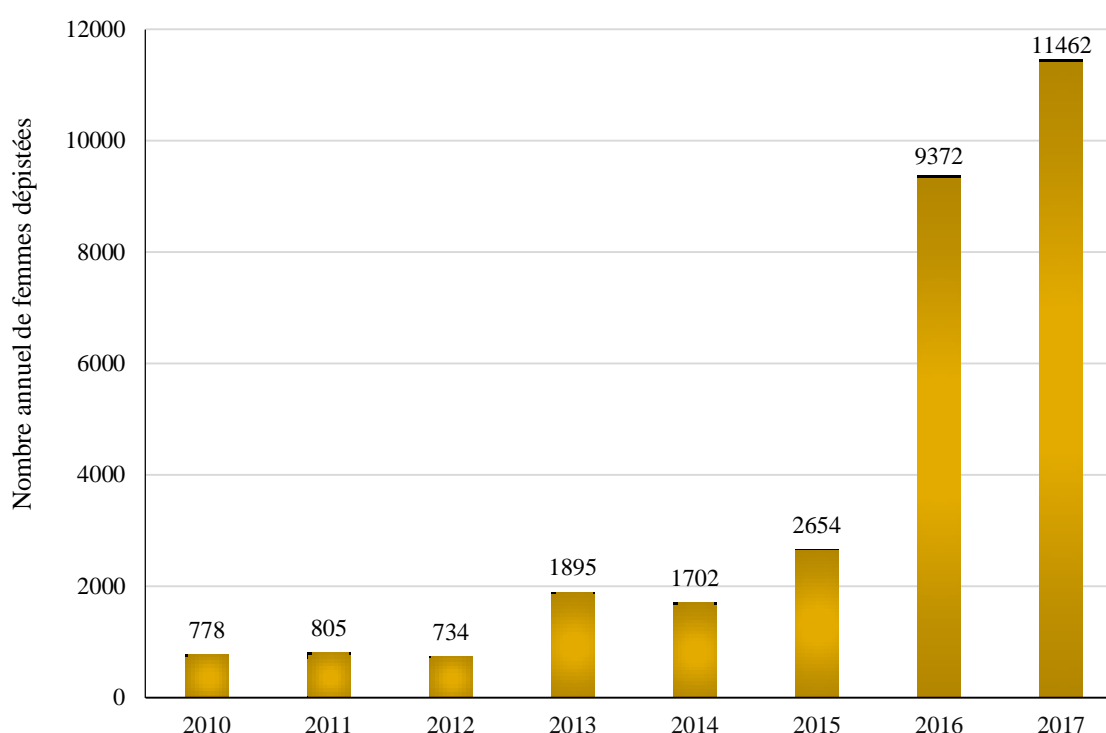


Figure 36 : Nombre annuel de femmes dépistées provenant de la commune IV.

5.3.2. Dépistage par les tests visuels:

Les résultats des tests visuels sont présentés dans les Tableaux n°13 et 14. La prévalence de test IVA positif était de 5,8% (1716/29277) et celle d'IVL positif était de 6,1% (1782/29277). Les cas de suspicion de cas étaient de 0,4% pour chacun des tests visuels utilisés.

Tableau 13 : Résultats du test IVA

	Effectifs (N)	Fréquence (%)
Négatif	27561	93,7 %
Positif	1716	5,8 %
Suspicion de cancer	112	0,4 %
Total	29389	100 %

* 14 valeurs manquantes.

Tableau 14 : Résultats du test IVL.

	Effectifs (N)	Fréquence (%)
Négatif	27495	93,5 %
Positif	1782	6,1 %
Suspicion de cancer	112	0,4 %
Total	29389	100 %

* 14 valeurs manquantes.

5.3.3. Anatomie pathologique :

La prévalence des lésions précancéreuses confirmée par l'histologie était de 3,0% et celle des lésions cancéreuses était de 0,6% (Tableau n°15).

Tableau 15 : Résultats de l'histologie.

Diagnostic histologique	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Normal/Lésions bénignes	28234	96,4
CIN1/Infection à HPV	591	2,0
CIN2	223	0,8
CIN3	43	0,2
Carcinome épidermoïde	183	0,6
Adénocarcinome	9	0,0
Total	29283	100%

*120 valeurs manquantes.

5.3.4. Âge moyen selon le type de lésion :

Dans cette étude, nous avons observé que l'âge moyen des femmes augmentait avec la sévérité des lésions. En effet, l'âge moyen des femmes avec lésions précancéreuses étaient inférieur à 40 ans ; alors que celui des femmes avec lésions cancéreuses variait entre 50 – 59 ans, Figure n°37. Il y avait environ 13,3 ans entre la survenue de la CIN1 et la survenue du cancer invasif.

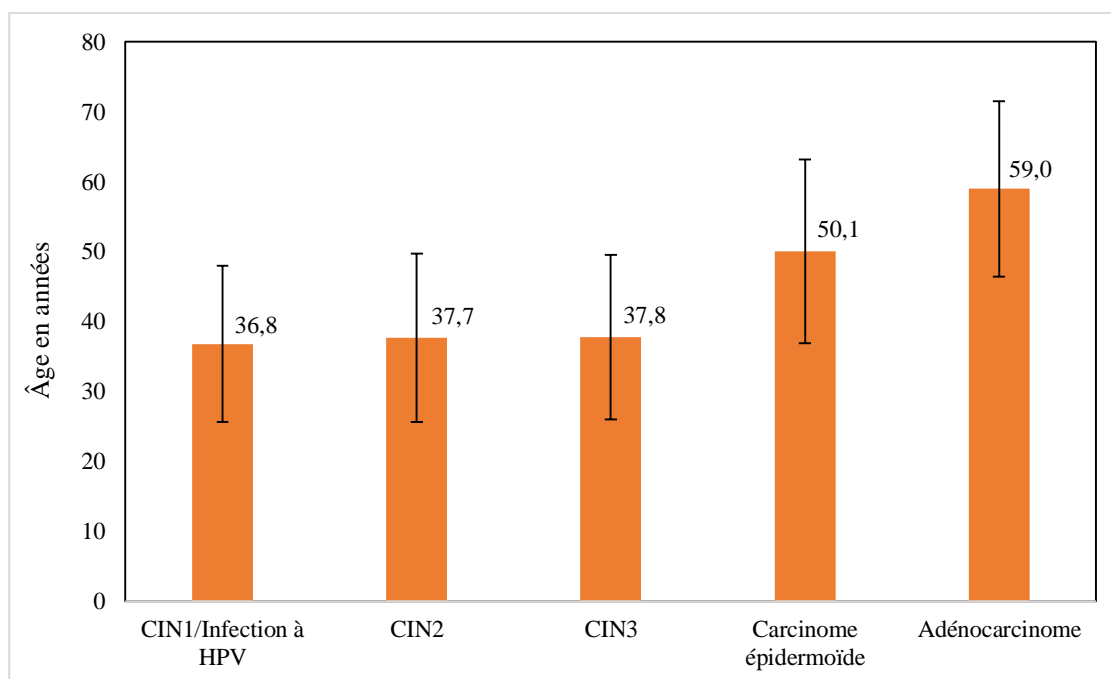


Figure 37 : Âge moyen des femmes avec lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

5.3.5. Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge :

Nous avons observé une augmentation exponentielle de fréquence des lésions cancéreuses avec l'augmentation de l'âge, Figure n°38. La fréquence des lésions précancéreuses diminuait-t-elle avec l'âge. Cette tendance était statistiquement significative selon le test Khi-Carré de Pearson ($P < 0,0001$).

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

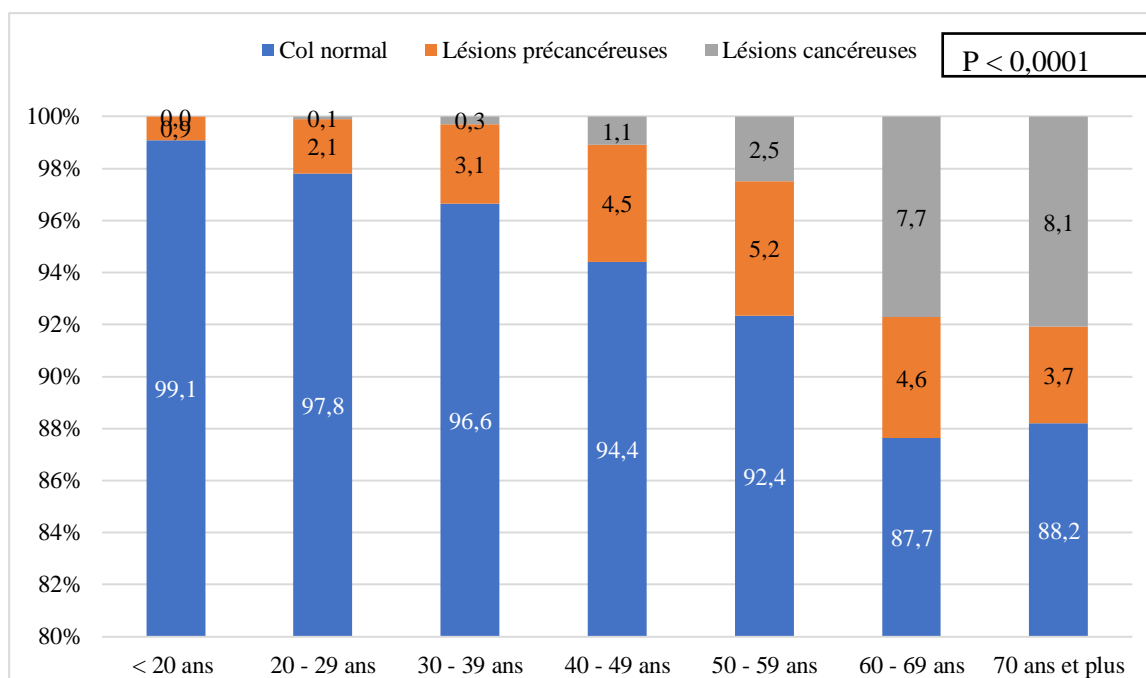


Figure 38 : Relation entre l'âge et la fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

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

Nous observons une augmentation de la fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses avec l'augmentation de la gestité, Figure n°39.

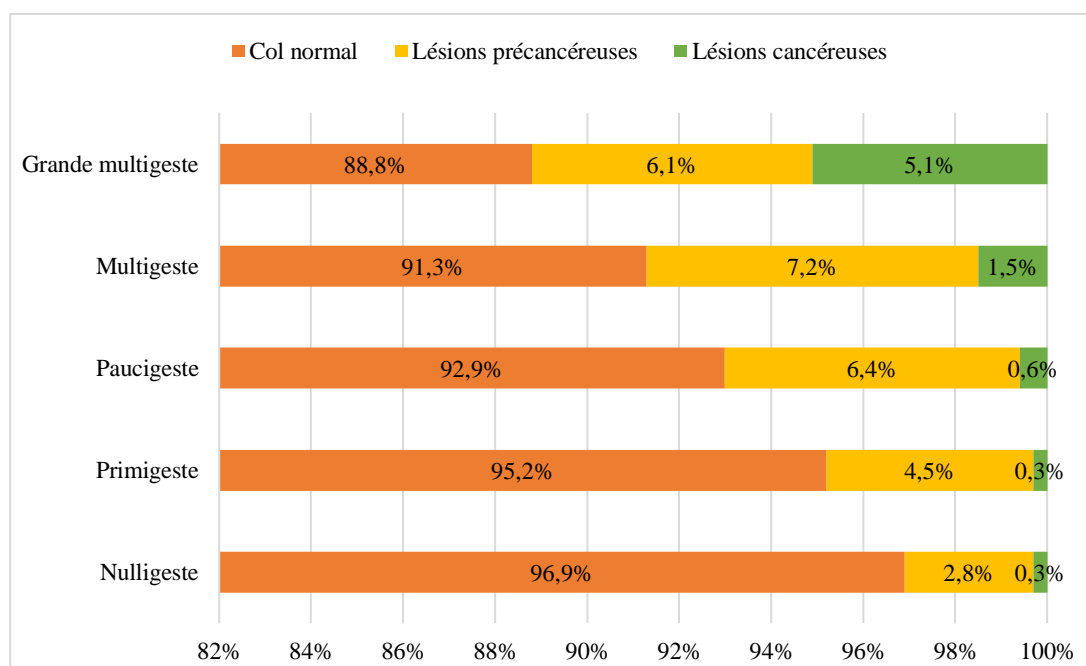


Figure 39 : Relation entre la gestité et les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

5.3.7. Facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :

Notre analyse de régression logistique montre une forte association statistique en entre l'âge et la survenue des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Ainsi, le risque de ces lésions était multiplié par 1,77 et 2 fois chez les femmes âgées entre 20 – 29 ans et celles de 30 – 39 ans comparé aux femmes de moins de 20 ans. De plus, ce risque était multiplié par 7 fois chez les femmes de 60 ans et plus, Tableau n°16. Par ailleurs, nous avons observé une augmentation du risque de survenue des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin chez les femmes primigestes à grandes multigestes lorsque comparée aux femmes nulligestes. Aucune association statistique n'a été observée entre le régime matrimonial, l'utilisation des méthodes contraceptives et le risque de survenue de lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

Tableau 16 : Facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Variables mesurées	OR _a	IC 95%	
Âge en année			
< 20 ans	1,00	-	
20 – 29 ans	1,77	1,11	2,84
30 – 39 ans	2,29	1,43	3,69
40 – 49 ans	3,35	2,06	5,44
50 – 59 ans	4,27	2,58	7,04
60 -69 ans	7,21	4,19	12,41
70 ans et plus	6,33	3,19	12,58
Gestité			
Nulligeste	1,00	-	
Primigeste	1,44	0,99	2,08

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

Variabiles mesurées	OR_a	IC 95%	
Paucigeste	1,88	1,34	2,65
Multigeste	1,86	1,31	2,64
Grande multigeste	1,76	1,21	2,56
Régime matrimonial			
Monogamie	1,00	-	
Polygamie	1,05	0,92	1,20
Vivant seule	0,55	0,43	0,71
Utilisation de méthode contraception			
Oui	0,88	0,77	1,01
Non	1,00	-	

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

Parmi celles ayant des lésions, 34,4% ont été rassurées et conseillées de refaire le dépistage un an plus tard (Tableau n°17). Le traitement le plus fréquemment utilisé était la cryothérapie, la RAD, l'hystérectomie et la radiochimiothérapie avec une proportion de 24,7%, 16,9%, 5,6% et 5,0% respectivement.

Tableau 17 : Répartition des lésions selon le mode de traitement réalisé.

Traitements effectués	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Rassurée/conseillée/	355	34,4
Cryothérapie	255	24,7
RAD	174	16,9
Électrocautérisation	3	0,3
Orienté vers Gabriel Touré	69	6,7
Hystérectomie	58	5,6
Wertheim	40	3,9

Traitements effectués	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Radio-chimiothérapie	51	5,0
Soins médicaux simples	26	2,5
Total	1031	100

* 18 valeurs manquantes.

❖ Traitement réalisé selon le type de lésion :

Les lésions CIN1 ont été préférentiellement traitées par la cryothérapie. La RAD a été utilisée pour traiter les lésions CIN2 et CIN3. Les cas de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome ont été préférentiellement traités par la radio-chimiothérapie, tandis qu'une proportion de ces cas a pu bénéficier simplement des soins médicaux simples, Figure n°40.

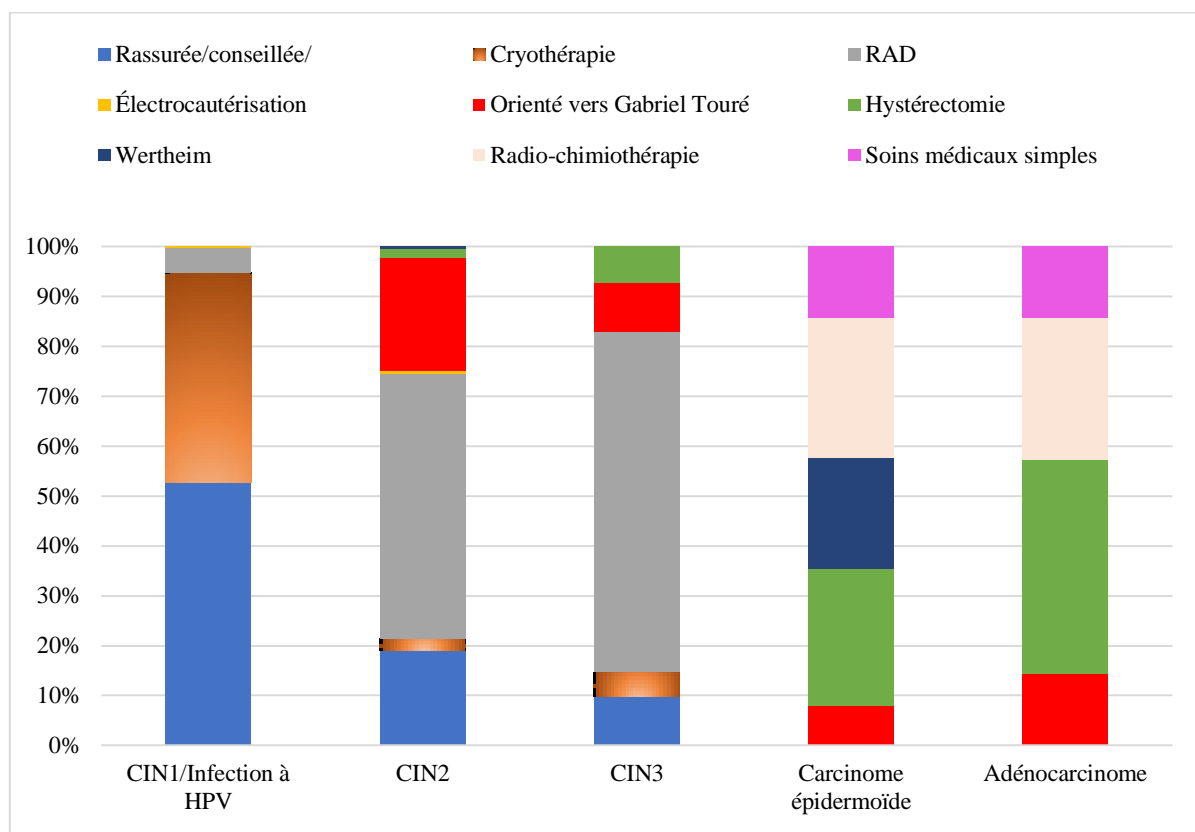


Figure 40 : Traitement des lésions précancéreuses et cancéreuses selon le type de lésion.

5.4. Couverture en dépistage :

La couverture globale en dépistage était de 26,3% dans la commune IV du District de Bamako. Le Tableau n°18 présente la couverture en dépistage par aire de santé de la commune IV. La plus grande couverture a été observé à ASACOLA1 et 2 (79,4%), suivi de ASACOSEK (44,5%) et ASACODJIP (28,6%). Pour les autres centres, la couverture était en bas de 20%.

Tableau 18 : Couverture en dépistage par aire de santé.

Aires de santé	Nombre de femmes dépistées	Nombre total de femmes de 15 ans et plus	Couverture par aire de santé
ASACOSEK	10205	22920	44,5%
ASACOSEKASI	2231	19289	11,6%
ASACODJENEKA	3643	32287	11,3%
ASACODJIP	5483	19163	28,6%
ASACOLA1 et 2	13574	17105	79,4%
ASACOLAB5	2874	18656	15,4%
ASACOHAM	3409	19163	17,8%
RENE CISSE	2658	19193	13,8%

❖ Couverture par tranche d'âge :

Dans la commune IV du District de Bamako, le taux de découverte en dépistage du cancer du col utérin était plus de 70% chez les femmes âgées entre 25 ans à 39 ans. Ce taux variait entre 50% à 62% chez les femmes âgées de 20 – 24 ans (55,8%), 40 – 44 ans (62,3%) et 45 – 49 ans (51,9%) respectivement. Le taux de couverture en dépistage était plus faible chez les femmes de moins de 20 ans de même que chez les 60 ans et plus (Figure n°41).

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

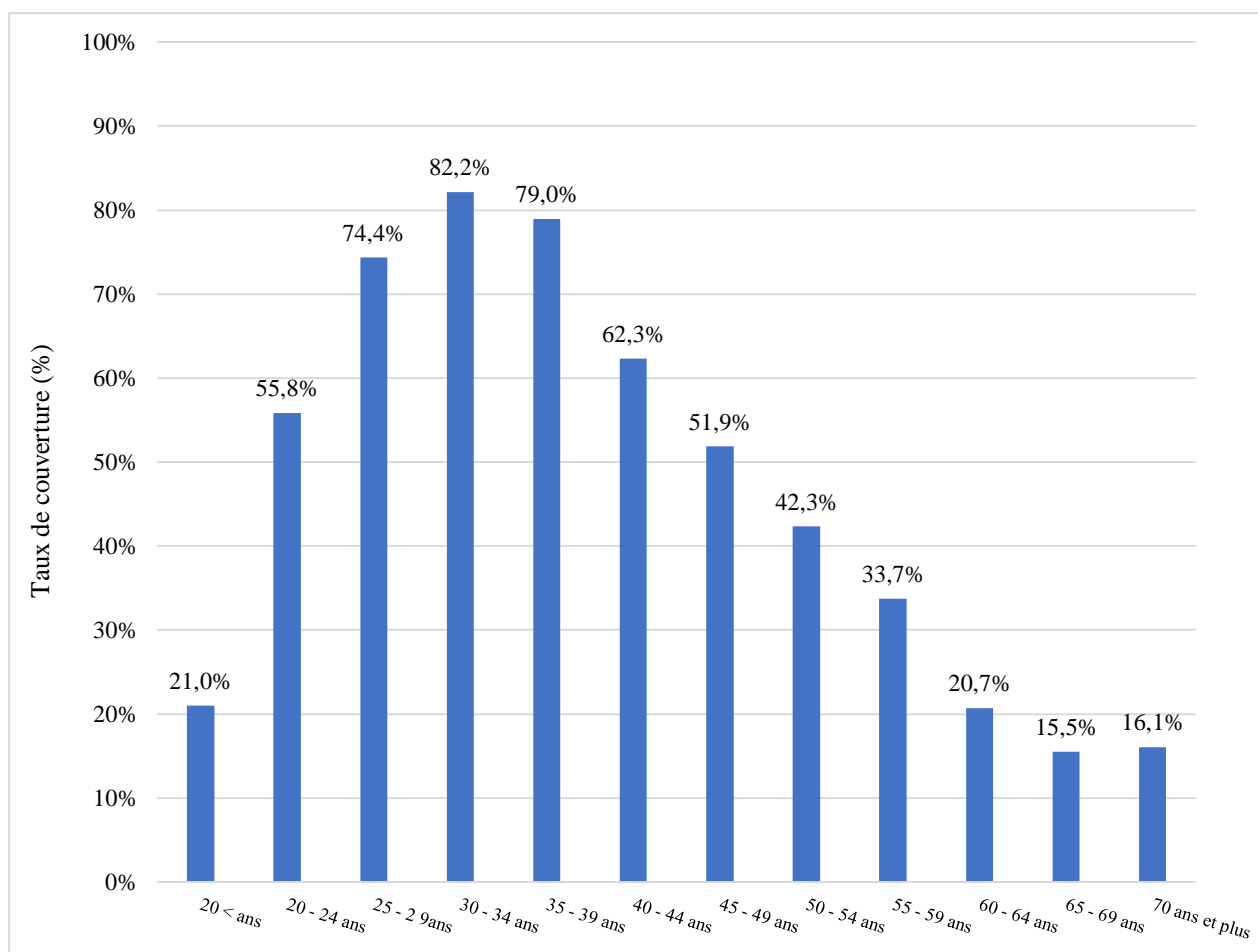


Figure 41 : Couverture en dépistage du cancer du col de l'utérus dans la commune IV du District de Bamako.

6. DISCUSSION

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

6.1. Une faible couverture en dépistage chez les femmes de 50 ans et plus : La nécessité d'accorder une attention particulière aux femmes âgées en matière de dépistage du cancer du col de l'utérus a été stigmatisée dans des pays avec une longue tradition de dépistage du cancer du col. En effet le dépistage du cancer du col est arrêté dans la plupart des pays à l'âge de 65 ans alors que les femmes d'au moins 65 ans représentent le cinquième des cas de cancers du col recensés et la moitié des décès par cancer du col [332]. En commune IV du district de Bamako, 55% des cas de cancer invasif du col utérin sont recrutés parmi les femmes de 50 ans et plus. Dans le contexte du RU une chute de la pratique du dépistage du cancer du col utérin avec l'âge a été rapportée avec une proportion passant de 82,4% entre 50 et 54 ans à 72,7% entre 60 et 64 ans [333]. La couverture en dépistage du cancer du col utérin après 50 ans est inférieure à 10% selon nos données. Ces différents constats nous ont amené à recommander comme Sherman S et al, la conception de messages de sensibilisation spécifiques aux femmes de 50 ans et plus. La nécessité d'intensifier la communication spécifique envers ces femmes est d'autant plus nécessaire que des auteurs ont rapporté que l'adhésion de ce groupe au dépistage génère un effet protecteur d'environ 5 ans [334, 335].

6.2. Une prévalence élevée d'anomalies cervicales détectées par l'IVA/IVL : Notre étude a trouvé une prévalence des anomalies cervicales détectée par l'IVA et l'IVL était respectivement de 5,8% et de 6,1%. Ces résultats sont similaires

avec ceux rapportés dans la littérature africaine.

6.3. Une prévalence modérée des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus : La prévalence des lésions précancéreuses (néoplasies intra-épithéliales) dans notre population était de 3% et celle des lésions cancéreuses, 0,6%. Cette prévalence est diversement appréciée dans la littérature africaine ; en effet certains auteurs l'évaluent sur la base du pourcentage de femmes ayant présenté des anomalies lors des tests d'inspection visuelle, d'autres sur la base des lésions cytologiques. Nous avons gardé dans ce travail, le trépied IVA/IVL – Colposcopie – Histologie après biopsie pour asseoir le diagnostic des lésions. Un tel protocole observé dans un centre hospitalier universitaire à Mina en Egypte a permis de rapporter une fréquence de lésions précancéreuses de 4,41% (CIN I, II et III) qui atteint 5,8% lorsqu'on ajoute les lésions à HPV isolées [336]. Il y a donc une variabilité importante de l'épidémiologie des néoplasies intra-épithéliales dans la littérature africaine sur les critères de définition retenus.

6.4. Un âge moyen relativement jeune au moment du diagnostic : Nous avons observé un âge moyen au diagnostic de 37,8 ans pour les CIN3 et 50 ans pour les carcinomes épidermoïdes. Ces données corroborent la littérature quant au temps suffisant pour diagnostiquer les lésions précancéreuses et les traiter efficacement pour la prévention secondaire du cancer du col utérin. Des données épidémiologiques récentes sont fort encourageantes. En effet, Nowakowski A et al.[337] ont rapporté que quel que soit le type d'HPV oncogène, l'âge médian au diagnostic des lésions intra-épithéliales de haut grade se situe entre 30 et 40 ans tandis que l'âge médian au diagnostic du cancer du col invasif se situe autour de 50 ans.98892364

6.4.Des facteurs de risque dominés par l'âge et la gestité :En ce qui concerne les facteurs de risque, nous avons observé une augmentation quasi-régulière de la fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge (jusqu'à 60 ans) et selon la gestité. Cependant après analyse multivariée seule la gestité était associée aux lésions. Aussi, la littérature rapporte t – elle que les femmes qui ont eu 3 grossesses ou plus ont un risque accru de développer le cancer du col utérin. Plusieurs modifications induites par la grossesse prédisposent à des transformations malignes [338]. Les modifications hormonales de la grossesse sont rapportées comme pouvant rendre les femmes plus susceptibles à l'infection à HPV. Ainsi, la multiparité, qui est un proxy de la multigestité augmente le risque de cancer du col en maintenant la zone de transformation sur l'exocol. Par contre, le nombre de cellules métaplasiques malpighiennes augmente pendant la grossesse [339]. Au cours de leur phase d'immaturité, les cellules malpighiennes sont plus susceptibles à l'infection à HPV et probablement à la progression vers le cancer invasif du col utérin. La zone de transformation métaplasiqueexocervicale d'une grande multigeste / multipare sera exposée de façon répétée aux agents carcinogènes. Pour cette raison, la grande multiparité peut intensifier les actions carcinogéniques des agents infectieux[340].

6.5.Conclusion :

Notre étude montre une faible couverture en dépistage chez les femmes de 50 ans et plus, suggérant la nécessité de stratégies de communication adaptées à cette population. La fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses reste encore élevée dans notre contexte d'où amélioration des méthodes de dépistage précoce est nécessaire pour réduire l'incidence et la mortalité dues au cancer du col utérin.

7. RECOMMANDATIONS

Au terme de notre travail, nous formulons quelques recommandations :

1– Aux autorités politico administratives et sanitaires

- ❖ Renforcer et étendre le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus à l'ensemble du pays ;
- ❖ Former le personnel médical et paramédical notamment les sages-femmes aux techniques de dépistage ;
- ❖ L'équipement et la dotation des laboratoires de biologie et d'anatomopathologie en matériel et en personnel qualifiés ;
- ❖ Rompre le silence autour du cancer du col par la mise à contribution des médias dans le cadre de la communication pour le changement de comportement ;
- ❖ Rendre disponible le matériel de dépistage et du traitement surtout de la radiothérapie pour améliorer la survie post-chirurgicale ;
- ❖ Intégrer les données du registre des cancers aux données du système national d'information sanitaire ;
- ❖ Ouvrir un centre de prise en charge du cancer et multiplier les services de radiothérapie ;
- ❖ Promouvoir l'approche « dépister-traiter » dans tous les centres de santé ;
- ❖ Créer un programme national de lutte contre le cancer du col.

2 – Aux prestataires des services de dépistage

- ❖ Faire une formation continue et permanente à la pratique du dépistage du cancer du col de l'utérus ;
- ❖ Faire le dépistage systématique du cancer du col utérin chez toutes les femmes ayant des rapports sexuels réguliers ;

- ❖ Traiter immédiatement après les tests visuels tous les cas positifs ;
- ❖ Intégrer le dépistage dans les activités quotidiennes ;
- ❖ Tenir correctement les supports ;
- ❖ Prendre le contact téléphonique de toutes les patientes dépistées.

3- Aux ONG et à 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.

4- A la population féminine

- ❖ Se faire dépister périodiquement du cancer du col de l'utérus, en respectant les rendez-vous.
- ❖ Observer le suivi adéquat des lésions dysplasiques.
- ❖ Veiller à la bonne tenue des documents du dépistage qui leur sont remis.

5- A la communauté

- ❖ Collaborer avec les autorités sanitaires pour la sensibilisation et une meilleure prise en charge.

8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA oncology*. 2015; 1(4):505±27.
2. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995±2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. 2015; 385(9972):977±1010.
3. Campos NG, Tsu V, Jeronimo J, Mvundura M, Kim JJ. Evidence-based policy choices for efficient and equitable cervical cancer screening programs in low-resource settings. *Cancer Med*. 2017. <https://doi.org/10.1002/cam4.1123>.
4. Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). Planning and Implementing Cervical Cancer Prevention and Control Programs: A Manual for Managers. Seattle: ACCP; 2004.
5. WHO. WHO guidelines for Screening and Treatment of Precancerous lesions for Cervical Cancer Prevention. WHO guidelines. 2013.
6. CDC. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cancer screening United States, 2010. *MMWR*. 2012; 61(3):41±5. PMID:.
7. Idowu A, Olowookere SA, Fagbemi AT, Ogunlaja OA. Determinants of Cervical Cancer Screening Uptake among Women in Ilorin, North Central Nigeria: A Community-Based Study. *Journal of cancer epidemiology*. 2016; 2016:6469240.
8. Hendrickson M, Atkins K, Kempson R, 2007:1011-3. Uterus and fallopian tubes. . 3rd ed ed. In: Mills SM eHfP, editor. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven Publishers 2007.
9. Wright T, Ronnett B, Ferenczy A. Benign diseases of the cervix. 6th ed ed. In: Kurman RJ EL, Ronnett BM,, editor. New York, NY: Springer-Verlag 2011.
10. Singer A. Anatomy of the cervix and physiological changes in cervical epithelium. In: Fox H WM, editor. New York, NY: Churchill Livingstone 1995.
11. Hellman L, Pritchard J. Williams Obstetrics. 14th ed ed. New York, NY: Appleton-Century-Crofts 1970.
12. Vooijs G. Benign proliferative reactions, intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix. 2nd ed ed. In: Bibbo M, editor. Philadelphia, PA: WB Saunders Co 1997.
13. Feldman D, Romney SL, Edgcomb J, et al. Ultrastructure of normal, metaplastic, and abnormal human uterine cervix: use of montages to study

- the topographical relationship of epithelial cells. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(5 Pt 2):573-688.
14. Kupryjanczyk J. Epidermal growth factor receptor expression in the normal and inflamed cervix uteri: a comparison with estrogen receptor expression. *Int J Gynecol Pathol.* 1990;9(3):263-71.
 15. Gigi-Leiter O, Geiger B, Levy R, et al. Cytokeratin expression in squamous metaplasia of the human uterine cervix. Bibliographic Links 1986.
 16. Cullen T. Cancer of the Uterus. New York, NY: D. Appleton and Co 1900.
 17. Fluhmann C. The Cervix Uteri and Its Diseases. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1961.
 18. Lawrence WD, Shingleton HM. Early physiologic squamous metaplasia of the cervix: light and electron microscopic observations. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(6):661-71.
 19. Burke L, Antonioli D, Ducatman B. Colposcopy. Text and Atlas. Norwalk CA: Lippincott-Raven, editor 1991.
 20. Smedts F, Ramaekers F, Troyanovsky S, et al. Basal-cell keratins in cervical reserve cells and a comparison to their expression in cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol.* 1992;140(3):601-12.
 21. Szamborski J, Liebhart M. The ultrastructure of squamous metaplasia in endocervix. *Pathol Eur.* 1973;8(1):13-20.
 22. Ince TA, Cviko AP, Quade BJ, et al. p63 Coordinates anogenital modeling and epithelial cell differentiation in the developing female urogenital tract. *Am J Pathol.* 2002;161(4):1111-7.
 23. Robboy S, Bentley R. Vagina. 3rd ed ed. In: Mills SM eHfP, editor: Philadelphia-New York: Lippincott-Raven Publishers; 2007.
 24. Maddox P, Szarewski A, Dyson J, et al. Cytokeratin expression and acetowhite change in cervical epithelium. Bibliographic Links: *J Clin Pathol*; 1994.
 25. Smedts F, Ramaekers F, Leube R, et al. Expression of keratins 1, 6, 15, 16 and 20 in normal cervical epithelium, squamous metaplasia, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 1993;142:403-12.
 26. Vooijs G. Benign proliferative reactions, intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix. I. 2nd ed ed. Bibbo M e, editor. Philadelphia, PA: WB Saunders Co 1997.
 27. Linhartova A. Extent of columnar epithelium on the ectocervix between the ages of 1 and 13 years. *Obstet Gynecol Ovid Full Text Bibliographic Links*; 1978.
 28. Kurman R, Norris H, Wilkinson E. Tumors of the Cervix, Vagina and Vulva. Bethesda MA: FIO Pm, editor 1992.

29. Autier P, Coibion M, Huet F, et al. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer*. 1996;74(3):488-90.
30. 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.
31. Gould PR, Barter RA, Papadimitriou JM. An ultrastructural, cytochemical, and autoradiographic study of the mucous membrane of the human cervical canal with reference to subcolumnar basal cells. *Am J Pathol*. 1979;95(1):1-16.
32. Tsutsumi K, Sun Q, Yasumoto S, et al. In vitro and in vivo analysis of cellular origin of cervical squamous metaplasia. *Am J Pathol*. 1993;143(4):1150-8.
33. Hare MJ, Toone E, Taylor-Robinson D, et al. Follicular cervicitis--colposcopic appearances and association with Chlamydia trachomatis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88(2):174-80.
34. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
35. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
36. Curado M, Edwards B, Shin H, et al. Cancer incidence in five continents. France: Lyon: IARC Press.; 2007.
37. Peto J, Gilham C, Fletcher O, et al. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*. 2004;364(9430):249-56.
38. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med*. 2008;5(6):e132.
39. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*. 2013;445(1-2):21-34.
40. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27.
41. Van Doorslaer K, Tan Q, Xirasagar S, et al. The Papillomavirus Episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(Database issue):D571-8.
42. Said AK, Leao JC, Fedele S, et al. Focal epithelial hyperplasia - an update. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(6):435-42.
43. Knipe D, Howley P. Fields virology. health WKIWW, editor. Philadelphia2013.
44. Favre M, Orth G, Croissant O, et al. Human papillomavirus DNA: physical map. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975;72(12):4810-4.

45. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci.* 2006;11:2286-302.
46. Doorbar J, Campbell D, Grand RJ, et al. Identification of the human papilloma virus-1a E4 gene products. *EMBO J.* 1986;5(2):355-62.
47. Bergvall M, Melendy T, Archambault J. The E1 proteins. *Virology.* 2013;445(1-2):35-56.
48. McBride AA. The papillomavirus E2 proteins. *Virology.* 2013;445(1-2):57-79.
49. Doorbar J. The E4 protein; structure, function and patterns of expression. *Virology.* 2013;445(1-2):80-98.
50. DiMaio D, Petti LM. The E5 proteins. *Virology.* 2013;445(1-2):99-114.
51. Vande Pol SB, Klingelutz AJ. Papillomavirus E6 oncoproteins. *Virology.* 2013;445(1-2):115-37.
52. Roman A, Munger K. The papillomavirus E7 proteins. *Virology.* 2013;445(1-2):138-68.
53. Dyson N, Howley PM, Munger K, et al. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science.* 1989;243(4893):934-7.
54. Buck CB, Day PM, Trus BL. The papillomavirus major capsid protein L1. *Virology.* 2013;445(1-2):169-74.
55. Pyeon D, Pearce S, Lank S, et al. Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression 2009 Feb; 5: e1000318. *PLoS Pathog.* 2009.
56. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004;68(2):362-72.
57. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(1):11-22.
58. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(7):453-9.
59. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370(9590):890-907.
60. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003(31):14-9.
61. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG.* 2002;109(1):96-8.
62. Myers ER, McCrory DC, Subramanian S, et al. Setting the target for a better cervical screening test: characteristics of a cost-effective test for cervical neoplasia screening. *Obstet Gynecol.* 2000;96(5 Pt 1):645-52.

63. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007;297(8):813-9.
64. Ley C, Bauer HM, Reingold A, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83(14):997-1003.
65. Dal Bello B, Spinillo A, Alberizzi P, et al. Cervical infections by multiple human papillomavirus (HPV) genotypes: prevalence and impact on the risk of precancerous epithelial lesions. *J Med Virol*. 2009;81:703– 12.
66. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
67. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191(11):1808-16.
68. Gissmann L. Human papillomavirus DNA in genital tumours. *IARC Sci Publ*. 1984(63):405-11.
69. Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, et al. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80(2):560-3.
70. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003(31):3-13.
71. Cancer IAfRo. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer,: IARC; 2007.
72. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168(2):123-37.
73. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(6):485-90.
74. Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer*. 2002;102(5):519-25.
75. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 2002;325(7364):572.

76. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008;337:a1754.
77. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12(2):186-92.
78. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
79. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(14):1072-9.
80. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121(3):621-32.
81. Franceschi S, Clifford GM. Re: A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):938-9; author reply 9-41.
82. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048-56.
83. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
84. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*. 2002;89(2):191-9.
85. Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer*. 1987;40(2):198-201.
86. Pater MM, Mittal R, Pater A. Role of steroid hormones in potentiating transformation of cervical cells by human papillomaviruses. *Trends Microbiol*. 1994;2(7):229-34.
87. Brinton LA, Tashima KT, Lehman HF, et al. Epidemiology of cervical cancer by cell type. *Cancer Res*. 1987;47(6):1706-11.
88. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol*. 1989;130(3):486-96.
89. 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.
90. Shields TS, Falk RT, Herrero R, et al. A case-control study of endogenous hormones and cervical cancer. *Br J Cancer*. 2004;90(1):146-52.

91. 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.
92. Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Martin-Moreno JM, et al. Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71(5):368-76.
93. Brinton LA. Epidemiology of cervical cancer--overview. *IARC Sci Publ.* 1992(119):3-23.
94. Schiffman M, Brinton L, Devesa S, et al. Cervical cancer. New York: : Oxford University Press; 1996.
95. Irwin KL, Rosero-Bixby L, Oberle MW, et al. Oral contraceptives and cervical cancer risk in Costa Rica. Detection bias or causal association? *JAMA.* 1988;259(1):59-64.
96. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002;346(15):1105-12.
97. Lacey JV, Jr., Brinton LA, Abbas FM, et al. Oral contraceptives as risk factors for cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(12):1079-85.
98. Winkelstein W, Jr. Smoking and cervical cancer--current status: a review. *Am J Epidemiol.* 1990;131(6):945-57; discussion 58-60.
99. Brisson J, Morin C, Fortier M, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. *Am J Epidemiol.* 1994;140(8):700-10.
100. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer.* 2000;82(7):1332-8.
101. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102(5A):3-8.
102. Olsen AO, Gjoen K, Sauer T, et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade II-III: a population-based case-control study. *Int J Cancer.* 1995;61(3):312-5.
103. Sasagawa T, Dong Y, Saijoh K, et al. Human papillomavirus infection and risk determinants for squamous intraepithelial lesion and cervical cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res.* 1997;88(4):376-84.
104. Schiff M, Becker TM, Masuk M, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in southwestern American Indian women. *Am J Epidemiol.* 2000;152(8):716-26.
105. 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.

106. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer*. 1992;69(9):2276-82.
107. 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.
108. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423-8.
109. Cox JT. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1995;9(1):1-37.
110. Palefsky JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4(4):415-28.
111. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis*. 1994;169(2):235-40.
112. Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X, et al. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005;117(4):629-37.
113. Brock KE, Berry G, Mock PA, et al. Nutrients in diet and plasma and risk of in situ cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1988;80(8):580-5.
114. VanEenwyk J, Davis FG, Bowen PE. Dietary and serum carotenoids and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 1991;48(1):34-8.
115. VanEenwyk J, Davis FG, Colman N. Folate, vitamin C, and cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1992;1(2):119-24.
116. Liu T, Soong SJ, Wilson NP, et al. A case control study of nutritional factors and cervical dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993;2(6):525-30.
117. Potischman N, Brinton LA. Nutrition and cervical neoplasia. *Cancer Causes Control*. 1996;7(1):113-26.
118. Kwasniewska A, Charzewska J, Tukendorf A, et al. Dietary factors in women with dysplasia colli uteri associated with human papillomavirus infection. *Nutr Cancer*. 1998;30(1):39-45.
119. Ziegler RG, Jones CJ, Brinton LA, et al. Diet and the risk of in situ cervical cancer among white women in the United States. *Cancer Causes Control*. 1991;2(1):17-29.
120. de Vet HC, Knipschild PG, Grol ME, et al. The role of beta-carotene and other dietary factors in the aetiology of cervical dysplasia: results of a case-control study. *Int J Epidemiol*. 1991;20(3):603-10.

121. Shannon J, Thomas DB, Ray RM, et al. Dietary risk factors for invasive and in-situ cervical carcinomas in Bangkok, Thailand. *Cancer Causes Control*. 2002;13(8):691-9.
122. Palan PR, Mikhail MS, Goldberg GL, et al. Plasma levels of beta-carotene, lycopene, canthaxanthin, retinol, and alpha- and tau-tocopherol in cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Clin Cancer Res*. 1996;2(1):181-5.
123. Cuzick J, De Stavola BL, Russell MJ, et al. Vitamin A, vitamin E and the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*. 1990;62(4):651-2.
124. Kwasniewska A, Tukendorf A, Semczuk M. Content of alpha-tocopherol in blood serum of human Papillomavirus-infected women with cervical dysplasias. *Nutr Cancer*. 1997;28(3):248-51.
125. Liu T, Soong SJ, Alvarez RD, et al. A longitudinal analysis of human papillomavirus 16 infection, nutritional status, and cervical dysplasia progression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4(4):373-80.
126. Giuliano AR. The role of nutrients in the prevention of cervical dysplasia and cancer. *Nutrition*. 2000;16(7-8):570-3.
127. de Sanjose S, Munoz N, Bosch FX, et al. Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. *Int J Cancer*. 1994;56(3):358-63.
128. Koskela P, Anttila T, Bjorge T, et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer*. 2000;85(1):35-9.
129. Anttila T, Saikku P, Koskela P, et al. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA*. 2001;285(1):47-51.
130. Smith JS, Munoz N, Herrero R, et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis*. 2002;185(3):324-31.
131. Thomas DB, Ray RM, Qin Q, et al. Risk factors for progression of squamous cell cervical carcinoma in-situ to invasive cervical cancer: results of a multinational study. *Cancer Causes Control*. 2002;13(7):683-90.
132. Peng HQ, Liu SL, Mann V, et al. Human papillomavirus types 16 and 33, herpes simplex virus type 2 and other risk factors for cervical cancer in Sichuan Province, China. *Int J Cancer*. 1991;47(5):711-6.
133. Ferrera A, Baay MF, Herbrink P, et al. A sero-epidemiological study of the relationship between sexually transmitted agents and cervical cancer in Honduras. *Int J Cancer*. 1997;73(6):781-5.
134. Lehtinen M, Koskela P, Jellum E, et al. Herpes simplex virus and risk of cervical cancer: a longitudinal, nested case-control study in the nordic countries. *Am J Epidemiol*. 2002;156(8):687-92.

135. Wright TC J. Papillomavirus infection and neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. Oxford: Blackwell,; 1997.
136. Jay N, Moscicki AB. Human papillomavirus infections in women with HIV disease: prevalence, risk, and management. *AIDS Read.* 2000;10(11):659-68.
137. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, et al. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet.* 2002;359(9301):108-13.
138. Langley CL, Benga-De E, Critchlow CW, et al. HIV-1, HIV-2, human papillomavirus infection and cervical neoplasia in high-risk African women. *AIDS.* 1996;10(4):413-7.
139. Rezza G, Giuliani M, Branca M, et al. Determinants of squamous intraepithelial lesions (SIL) on Pap smear: the role of HPV infection and of HIV-1-induced immunosuppression. DIANAIDS Collaborative Study Group. *Eur J Epidemiol.* 1997;13(8):937-43.
140. Maiman M, Fruchter RG, Sedlis A, et al. Prevalence, risk factors, and accuracy of cytologic screening for cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Gynecol Oncol.* 1998;68(3):233-9.
141. Massad LS, Riester KA, Anastos KM, et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;21(1):33-41.
142. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA.* 2000;283(8):1031-7.
143. (CDC). CfDCaP. HPV Vaccine Information for Clinicians - Fact Sheet [Internet]. 2012 [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-vaccine-hcp.htm>. Accessed 6 July 2015.
144. Mandelblatt JS, Kanetsky P, Eggert L, et al. Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(1):97-106.
145. Williams J. On Cancer of the Uterus. London, UK: H. K. Lewis 1888.
146. Reagan JW, Hicks DJ. A study of in situ and squamous-cell cancer of the uterine cervix. *Cancer.* 1953;6(6):1200-14.
147. 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.
148. McKelvey JL. Carcinoma in situ of the cervix: a general consideration. *Am J Obstet Gynecol.* 1952;64(4):816-32.

149. Hoffman J, Farell DM, Hahn GA. Review of 4,152 biopsies of the cervix with relation to carcinoma in situ. *J Am Med Assoc.* 1953;151(7):535-40.
150. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann N Y Acad Sci.* 1956;63(6):1245-61.
151. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol.* 1976;20(6):505-9.
152. Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;105(3):386-93.
153. Koss LG. Dysplasia. A real concept or a misnomer? *Obstet Gynecol.* 1978;51(3):374-9.
154. Bethesda T. System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop: JAMA; 1989.
155. Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):295-304.
156. 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.
157. Herbert A, Arbyn M, Bergeron C. Why CIN3 and CIN2 should be distinguished on histological reports. *Cytopathology.* 2008;19(1):63-4.
158. Boonlikit S, Srisantiroj N. Is there any clinical advantage in separating CIN 2 from CIN 3 in the current two-tiered cytological classification? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(1):115-8.
159. Crum CP. Symposium part 1: Should the Bethesda System terminology be used in diagnostic surgical pathology?: Point. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22(1):5-12.
160. Voltaggio L, Cimino-Mathews A, Bishop JA, et al. Current concepts in the diagnosis and pathobiology of intraepithelial neoplasia: A review by organ system. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(5):408-36.
161. Stoler MH, Schiffman M, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study G. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001;285(11):1500-5.
162. Zuna RE, Wang SS, Rosenthal DL, et al. Determinants of human papillomavirus-negative, low-grade squamous intraepithelial lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS). *Cancer.* 2005;105(5):253-62.
163. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated

- lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(1):76-115.
164. Martin CM, Kehoe L, Spillane CO, et al. Gene discovery in cervical cancer : towards diagnostic and therapeutic biomarkers. *Mol Diagn Ther.* 2007;11(5):277-90.
 165. Kruse AJ, Baak JP, Janssen EA, et al. Low- and high-risk CIN 1 and 2 lesions: prospective predictive value of grade, HPV, and Ki-67 immuno-quantitative variables. *J Pathol.* 2003;199(4):462-70.
 166. Kruse AJ, Baak JP, de Bruin PC, et al. Ki-67 immunoquantitation in cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a sensitive marker for grading. *J Pathol.* 2001;193(1):48-54.
 167. Pirog EC, Baergen RN, Soslow RA, et al. Diagnostic Accuracy of Cervical Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Is Improved With MIB-1 Immunostaining. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(1):70-5.
 168. Kruse AJ, Baak JP, Janssen EA, et al. Ki67 predicts progression in early CIN: validation of a multivariate progression-risk model. *Cell Oncol.* 2004;26(1-2):13-20.
 169. Walts AE, Bose S. p16, Ki-67, and BD ProExC immunostaining: a practical approach for diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol.* 2009;40(7):957-64.
 170. Murphy N, Ring M, Killalea AG, et al. p16INK4A as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and ThinPrep smears. *J Clin Pathol.* 2003;56(1):56-63.
 171. Murphy N, Ring M, Heffron CC, et al. p16INK4A, CDC6, and MCM5: predictive biomarkers in cervical preinvasive neoplasia and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2005;58(5):525-34.
 172. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer.* 2001;92(2):276-84.
 173. Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, et al. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol.* 1998;153(6):1741-8.
 174. Wang SS, Trunk M, Schiffman M, et al. Validation of p16INK4a as a marker of oncogenic human papillomavirus infection in cervical biopsies from a population-based cohort in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(8):1355-60.
 175. Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, et al. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(10):937-45.

176. Negri G, Vittadello F, Romano F, et al. p16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Virchows Arch.* 2004;445(6):616-20.
177. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(3):210-20.
178. Bose S, Evans H, Lantzy L, et al. p16(INK4A) is a surrogate biomarker for a subset of human papilloma virus-associated dysplasias of the uterine cervix as determined on the Pap smear. *Diagn Cytopathol.* 2005;32(1):21-4.
179. Martin CM, O'Leary JJ. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(5):605-15.
180. Dray M, Russell P, Dalrymple C, et al. p16(INK4a) as a complementary marker of high-grade intraepithelial lesions of the uterine cervix. I: Experience with squamous lesions in 189 consecutive cervical biopsies. *Pathology.* 2005;37(2):112-24.
181. Dijkstra MG, Heideman DA, de Roy SC, et al. p16(INK4a) immunostaining as an alternative to histology review for reliable grading of cervical intraepithelial lesions. *J Clin Pathol.* 2010;63(11):972-7.
182. Hariri J, Oster A. The negative predictive value of p16INK4a to assess the outcome of cervical intraepithelial neoplasia 1 in the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(3):223-8.
183. Omori M, Hashi A, Nakazawa K, et al. Estimation of prognoses for cervical intraepithelial neoplasia 2 by p16INK4a immunoreexpression and high-risk HPV in situ hybridization signal types. *Am J Clin Pathol.* 2007;128(2):208-17.
184. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, et al. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(3):395-406.
185. Agoff SN, Lin P, Morihara J, et al. p16(INK4a) expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. *Mod Pathol.* 2003;16(7):665-73.
186. Santin AD, Zhan F, Bignotti E, et al. Gene expression profiles of primary HPV16- and HPV18-infected early stage cervical cancers and normal cervical epithelium: identification of novel candidate molecular markers for cervical cancer diagnosis and therapy. *Virology.* 2005;331(2):269-91.
187. Chen Y, Miller C, Mosher R, et al. Identification of cervical cancer markers by cDNA and tissue microarrays. *Cancer Res.* 2003;15:1927-35.

188. Davidson B, Goldberg I, Lerner-Geva L, et al. Expression of topoisomerase II and Ki-67 in cervical carcinoma--clinicopathological study using immunohistochemistry. *APMIS*. 2000;108(3):209-15.
189. Shi J, Liu H, Wilkerson M, et al. Evaluation of p16, MCM2, DNA Topoisomerase IIA and ProExC in cervical squamous intraepithelial lesions. *Lab Investig*. 2007;87(suppl 1): 214A.
190. Lei M, Tye BK. Initiating DNA synthesis: from recruiting to activating the MCM complex. *J Cell Sci*. 2001;114(Pt 8):1447-54.
191. Saxena S, Dutta A. Geminin-Cdt1 balance is critical for genetic stability. *Mutat Res*. 2005;569(1-2):111-21.
192. Ishimi Y, Okayasu I, Kato C, et al. Enhanced expression of Mcm proteins in cancer cells derived from uterine cervix. *Eur J Biochem*. 2003;270(6):1089-101.
193. Ha SA, Shin SM, Namkoong H, et al. Cancer-associated expression of minichromosome maintenance 3 gene in several human cancers and its involvement in tumorigenesis. *Clin Cancer Res*. 2004;10(24):8386-95.
194. Murphy N, Ring M, Heffron CC, et al. Quantitation of CDC6 and MCM5 mRNA in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Mod Pathol*. 2005;18(6):844-9.
195. Badr RE, Walts AE, Chung F, et al. BD ProEx C: a sensitive and specific marker of HPV-associated squamous lesions of the cervix. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(6):899-906.
196. Guo M, Baruch A, Silva E. Efficacy of p16 and ProExC immunostaining in the detection of high-grade cervical intraepithelialneoplasia and cervical carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2011;135:212-20.
197. Altieri DC. Validating survivin as a cancer therapeutic target. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(1):46-54.
198. Kim H, Shiraki K, Park S. Expression of survivin in CIN and invasive squamous cell carcinoma of uterine cervix. *Anticancer Res* 2002;22:805-8.
199. Borbely AA, Murvai M, Konya J, et al. Effects of human papillomavirus type 16 oncoproteins on survivin gene expression. *J Gen Virol*. 2006;87(Pt 2):287-94.
200. Branca M, Giorgi C, Santini D, et al. Survivin as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus and a predictor of virus clearance and prognosis in cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2005;124(1):113-21.
201. Ansieau S, Kowenz-Leutz E, Dechend R, et al. B-Myb, a repressed trans-activating protein. *J Mol Med (Berl)*. 1997;75(11-12):815-9.
202. Bessa M, Joaquin M, Tavner F, et al. Regulation of the cell cycle by B-Myb. *Blood Cells Mol Dis*. 2001;27(2):416-21.

203. Sala A. B-MYB, a transcription factor implicated in regulating cell cycle, apoptosis and cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41(16):2479-84.
204. Lam EW, Morris JD, Davies R, et al. HPV16 E7 oncoprotein deregulates B-myb expression: correlation with targeting of p107/E2F complexes. *EMBO J*. 1994;13(4):871-8.
205. Astbury K, McEvoy L, Brian H, et al. MYBL2 (B-MYB) in cervical cancer: putative biomarker. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(2):206-12.
206. Stoler M. The pathology of cervical neoplasia, : Kluwer Academic; 2004.
207. Griffin NR, Wells M. Premalignant and malignant glandular lesions of the cervix. Edinburgh, Churchill Livingstone,1995.
208. 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.
209. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
210. Buckley CH. Tumors of the cervix uteri. Edinburgh, Churchill Livingstone,1995.
211. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96(8):889-92.
212. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/35-41.
213. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, et al. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix (International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IA). *Cancer*. 1991;67(4):1037-45.
214. Tsukamoto N, Kaku T, Matsukuma K, et al. The problem of stage Ia (FIGO, 1985) carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 1989;34(1):1-6.
215. Girardi F, Burghardt E, Pickel H. Small FIGO stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1994;55(3 Pt 1):427-32.
216. Ismail SM. Cone biopsy causes cervical endometriosis and tubo-endometrioid metaplasia. *Histopathology*. 1991;18(2):107-14.
217. al-Nafussi A, Rahilly M. The prevalence of tubo-endometrial metaplasia and adenomatoid proliferation. *Histopathology*. 1993;22(2):177-9.
218. Ferry JA, Scully RE. Mesonephric remnants, hyperplasia, and neoplasia in the uterine cervix. A study of 49 cases. *Am J Surg Pathol*. 1990;14(12):1100-11.
219. WHO. National Cancer Control: Programmes, Policies, and Managerial Guidelines. Geneva: WHO; 2002a.
220. Hakama M, Hristova L. Effect of screening in the Nordic cancer control up to the year 2017. *Acta Oncol*. 1997;36(2):119-28.

221. Chirenje ZM, Rusakaniko S, Kirumbi L, et al. Situation analysis for cervical cancer diagnosis and treatment in east, central and southern African countries. *Bull World Health Organ.* 2001;79(2):127-32.
222. Miller A. Cervical Cancer Screening Programmes: Managerial Guidelines. Geneva: WHO; 1992.
223. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer.* 1993;54(4):594-606.
224. Simmons R, Hall P, Diaz J, et al. The strategic approach to contraceptive introduction. *Stud Fam Plann.* 1997;28(2):79-94.
225. Wright TC, Jr., Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med.* 2003;348(6):489-90.
226. Goldhaber-Fiebert J, Kim J, Wright T, et al. Optimization of target age and screening interval for cervical cancer prevention in two developing countries. Presented at: 25th Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, October 18–22, 2003; . Chicago, Illinois.
227. Goldie S, Prevention. AfCC. A comprehensive policy analysis of cervical cancer screening in Peru, India, Kenya, Thailand, and South Africa. Presented at: 21st International Papillomavirus Conference, February 20–26, 2004; Mexico City, Mexico.
228. Pretorius R, Semrad N, Watring W, et al. Presentation of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1991;42(1):48-53.
229. WHO. Use of Essential Drugs. Report of the WHO Expert Committee. . WHO; 1992.
230. Sung HY, Kearney KA, Miller M, et al. Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. *Cancer.* 2000;88(10):2283-9.
231. Sasieni P. Trends in cervical cancer mortality. *Lancet.* 1991;338(8770):818-9.
232. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA.* 2002;287(18):2382-90.
233. Health. MSf. Managing integrated services. . 1994.
234. Claeys P, De Vuyst H, Mzenge G, et al. Integration of cervical screening in family planning clinics. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;81(1):103-8.
235. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(19):1469-83.
236. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;88(1):63-73.
237. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by

- geographical region, histological type and year of publication. . *Int J Cancer* 2011;128(490):927–35.
238. WHO. Human papillomavirus laboratory manual [Internet]. Geneva, Switzerland; 2010. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.12_eng.pdf?ua=1. Accessed 6 July 2015. 2015.
239. for the HPV PATRICIA Study Group, Castellsagué X, Paavonen J, et al. Risk of first cervical HPV infection and precancerous lesions after onset of sexual activity: analysis of women in the control arm of the randomized, controlled PATRICIA trial. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 16];14(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/551>. Accessed 6 July 2015.
240. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(2):101-6.
241. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928-43.
242. Group. TFIS. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(190):1915-27.
243. (WHO). WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014 [Internet]. 2014. Available from: <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf?ua=1>. Accessed 6 July 2015.
244. Dobson S, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(17):1793–802.
245. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1444-51.
246. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(5):1155-65.
247. Action. CC. Cervical Cancer Action 2007 to 2014 [Internet]. 2014. Available from: http://www.cervicalcanceraction.org/pubs/CCA_accomplishments_2007-2014.pdf. Accessed 6 July 2015.
248. Cagney H. GAVI to fund HPV vaccines in low-income countries. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):e92.

249. Alliance. HSG. HPV Demonstration Programme Update and initial lessons learnt on programme design. Geneva, Switzerland; 2014.
250. Friedman AL, Oruko KO, Habel MA, et al. Preparing for human papillomavirus vaccine introduction in Kenya: implications from focus-group and interview discussions with caregivers and opinion leaders in Western Kenya. *BMC Public Health*. 2014;14:855.
251. Ports KA, Reddy DM, Rameshbabu A. Barriers and facilitators to HPV vaccination: perspectives from Malawian women. *Women Health*. 2013;53(6):630-45.
252. Hopkins TG, Wood N. Female human papillomavirus (HPV) vaccination: global uptake and the impact of attitudes. *Vaccine*. 2013;31(13):1673-9.
253. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(7):2109-11.
254. Plummer M, Franceschi S. Strategies for HPV prevention. *Virus Res*. 2002;89(2):285-93.
255. Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, et al. Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis*. 2009;199(1):14-9.
256. Tobian A, Serwadda D, Quinn T, et al. Male Circumcision for the Prevention of HSV-2 and HPV Infections and Syphilis. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1298–309.
257. Gupta R, Gupta S, Mehrotra R, et al. Cervical Cancer Screening in Resource-Constrained Countries: Current Status and Future Directions. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(6):1461-7.
258. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, et al. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2640-8.
259. Stjernsward J, Eddy D, Luthra U, et al. Plotting a new course for cervical cancer screening in developing countries. . *World Health Forum*. 1987;8: 42-5.
260. Tambouret R. Screening for cervical cancer in low-resource settings in 2011. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(6):782-90.
261. 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.
262. 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.
263. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic

- review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol.* 2007;104(1):232-46.
264. Cong X, Cox DD, Cantor SB. Bayesian meta-analysis of Papanicolaou smear accuracy. *Gynecol Oncol.* 2007;107(1 Suppl 1):S133-7.
265. Chen C, Yang Z, Li Z, et al. Accuracy of several cervical screening strategies for early detection of cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22:908-21.
266. Chanthavilay P, Mayxay M, Phongsavan K, et al. Accuracy of Combined Visual Inspection with Acetic Acid and Cervical Cytology Testing as a Primary Screening Tool for Cervical Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(14):5889-97.
267. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006;119(5):1095-101.
268. 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.
269. Diaz-Rosario LA, Kabawat SE. Performance of a fluid-based, thin-layer papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(9):817-21.
270. Hatch KD, Sheets E, Kennedy A, et al. Multicenter direct to vial evaluation of a liquid-based pap test. *J Low Genit Tract Dis.* 2004;8(4):308-12.
271. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;335(7609):28.
272. Wright TC, Jr., Menton M, Myrtle JF, et al. Visualization techniques (colposcopy, direct visual inspection, and spectroscopic and other visual methods). Summary of task force 7. *Acta Cytol.* 2002;46(5):793-800.
273. Sankaranarayanan RW, R. A Practical Manual on Visual Screening for Cervical Neoplasia, IARC Technical Publication. *Lyon: IARC Press.* 2003;41.
274. Shastri SS, Dinshaw K, Amin G, et al. Concurrent evaluation of visual, cytological and HPV testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai, India. *Bull World Health Organ.* 2005;83(3):186-94.
275. Sodhani P, Gupta S, Sharma JK, et al. Test characteristics of various screening modalities for cervical cancer: a feasibility study to develop an alternative strategy for resource-limited settings. *Cytopathology.* 2006;17(6):348-52.

276. Sangwa-Lugoma G, Mahmud S, Nasr SH, et al. Visual inspection as a cervical cancer screening method in a primary health care setting in Africa. *Int J Cancer*. 2006;119(6):1389-95.
277. Sritipsukho P, Thaweekul Y. Accuracy of visual inspection with acetic acid (VIA) for cervical cancer screening: a systematic review. *J Med Assoc Thai*. 2010;93 Suppl 7:S254-61.
278. Fokom-Domgue J, Combescure C, Fokom-Defo V, et al. Performance of alternative strategies for primary cervical cancer screening in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *BMJ*. 2015;351:h3084.
279. 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.
280. Nessa A, Hussain MA, Rahman JN, et al. Screening for cervical neoplasia in Bangladesh using visual inspection with acetic acid. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;111(2):115-8.
281. Krishnan S, Madsen E, Porterfield D, et al. Advancing cervical cancer prevention in India: implementation science priorities. *Oncologist*. 2013;18 Suppl:13-25.
282. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K29-41.
283. Bhatla N, Dar L, Patro AR, et al. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? *Cancer Epidemiol*. 2009;33(6):446-50.
284. Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri SS, et al. Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India. *Int J Cancer*. 2004;112(2):341-7.
285. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):259-65.
286. 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. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147-72.
287. Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol*. 2008;9(10):929-36.

288. Jeronimo J, Bansil P, Lim J, et al. A multicountry evaluation of careHPV testing, visual inspection with acetic acid, and papanicolaou testing for the detection of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(3):576-85.
289. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998;37(3):171-86.
290. WHO. Cryosurgical Equipment for the Treatment of Precancerous Cervical Lesions and Prevention of Cervical Cancer: Geneva, Switzerland: WHO 2012.
291. Martin-Hirsch PP, Paraskeva E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD001318.
292. Folsie G, Ford C. Isopropyl alcohol on gauze . 2016. http://www.cryopen.com/PDF_Sales/GY2_OperatorsManual.pdf.
293. Cremer M, Paul P, Bergman K, et al. A Non-Gas-Based Cryotherapy System for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Mixed-Methods Approach for Initial Development and Testing. *Glob Health Sci Pract*. 2017;5(1):57-64.
294. Maza M, Schocken CM, Bergman KL, et al. Cervical Precancer Treatment in Low- and Middle-Income Countries: A Technology Overview. *J Glob Oncol*. 2017;3(4):400-8.
295. Dolman L, Sauvaget C, Muwonge R, et al. Meta-analysis of the efficacy of cold coagulation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *BJOG*. 2014;121(8):929-42.
296. WHO. WHO Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Geneva, Switzerland: WHO; 2011.
297. Adepiti AC, Ajenifuja OK, Fadahunsi OO, et al. Comparison of the depth of tissue necrosis between double-freeze and single-freeze nitrous oxide-based cryotherapy. *Niger Med J*. 2016;57(1):1-4.
298. Cremer M, Ditzian L, Winkler JL, et al. Comparison of depth of necrosis using cryotherapy by gas and number of freeze cycles. *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(1):1-6.
299. 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.
300. Barut MU, Kale A, Kuyumcuoglu U, et al. Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. *Med Sci Monit*. 2015;21:3860-7.
301. Haddad N, I. H, K. B, et al. Tissue destruction following cold coagulation of the cervix. *J Gynecol Surg*. 2009;4:23-7.
302. Chen J, Pickett., Langell A, et al. Industry-academic partnerships: An approach to accelerate innovation. *J Surg Res* 2016;205:228-33.

303. Kim Y, FM. L, Soetikno D, et al. Evaluation of a 5-year cervical cancer prevention project in Indonesia: Opportunities, issues, and challenges. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39:1190-9.
304. Shiferaw N, Salvador-Davila G, Kassahun K, et al. The Single-Visit Approach as a Cervical Cancer Prevention Strategy Among Women With HIV in Ethiopia: Successes and Lessons Learned. *Glob Health Sci Pract.* 2016;4(1):87-98.
305. Campbell C, Kafwafwa S, Brown H, et al. Use of thermo-coagulation as an alternative treatment modality in a 'screen-and-treat' programme of cervical screening in rural Malawi. *Int J Cancer.* 2016;139(4):908-15.
306. Oga EA, Brown JP, Brown C, et al. Recurrence of cervical intraepithelial lesions after thermo-coagulation in HIV-positive and HIV-negative Nigerian women. *BMC Womens Health.* 2016;16:25.
307. Phongsavan K, Phengsavanh A, Wahlstrom R, et al. Safety, feasibility, and acceptability of visual inspection with acetic acid and immediate treatment with cryotherapy in rural Laos. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;114(3):268-72.
308. Adefuye PO, Dada OA, Adefuye BO, et al. Feasibility, acceptability, and effectiveness of visual inspection of the cervix with acetic acid and cryotherapy for dysplasia in Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;129(1):62-6.
309. Lewis KD, Sellors JW, Dawa A, et al. Report on a cryotherapy service for women with cervical intraepithelial neoplasia in a district hospital in western Kenya. *Afr Health Sci.* 2011;11(3):370-6.
310. Viviano M, Kenfack B, Catarino R, et al. Feasibility of thermocoagulation in a screen-and-treat approach for the treatment of cervical precancerous lesions in sub-Saharan Africa. *BMC Womens Health.* 2017;17(1):2.
311. Naud PS, Muwonge R, Passos EP, et al. Efficacy, safety, and acceptability of thermocoagulation for treatment of cervical intraepithelial neoplasia in a hospital setting in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;133(3):351-4.
312. Duncan ID, McKinley CA, Pinion SB, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of prilocaine and felypressin (Citanest and Octapressin) for the relief of pain associated with cervical biopsy and treatment with the Semm coagulator. *J Low Genit Tract Dis.* 2005;9(3):171-5.
313. Alfaro K, Ore A, Zevallos A, et al. Pain with different ablation techniques in healthy cervical tissue. *J Glob Oncol* 2017;3:42s-3s.
314. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaïdi M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i3633.

315. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):309-13.
316. Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):37-44.
317. Burghardt E. Natural history, diagnosis and treatment of microinvasive cervical cancer. *Pathol Biol (Paris).* 1993;41(1):66.
318. Mathevet P, Dargent D, Roy M, et al. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Gynecol Oncol.* 1994;54(2):175-9.
319. Naumann RW, Bell MC, Alvarez RD, et al. LLETZ is an acceptable alternative to diagnostic cold-knife conization. *Gynecol Oncol.* 1994;55(2):224-8.
320. Jones HW, 3rd, Buller RE. The treatment of cervical intraepithelial neoplasia by cone biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(8):882-6.
321. Ahlgren M, Ingemarsson I, Lindberg LG, et al. Conization as treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Obstet Gynecol.* 1975;46(2):135-9.
322. Bjerre B, Eliasson G, Linell F, et al. Conization as only treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;125(2):143-52.
323. Rubio CA, Thomassen P, Kock Y. Influence of the size of cone specimens on postoperative hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;122(8):939-44.
324. Sprang ML, Isaacs JH, Boraca CT. Management of carcinoma in situ of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129(1):47-50.
325. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1284.
326. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):19-27.
327. Klaritsch P, Reich O, Giuliani A, et al. Delivery outcome after cold-knife conization of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):604-7.
328. Wright VC, Davies E, Riopelle MA. Laser cylindrical excision to replace conization. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(6):704-9.
329. Girardi F, Heydarfadaei M, Koroschetz F, et al. Cold-knife conization versus loop excision: histopathologic and clinical results of a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 1994;55(3 Pt 1):368-70.
330. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, et al. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1232-8.

331. Messing MJ, Otken L, King LA, et al. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ): a pathologic evaluation. *Gynecol Oncol.* 1994;52(2):207-11.
332. Cancer Research UK. Cervical cancer incidence statistics. 2014. www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/incidence/#age.
333. HS Cervical Screening Programme. Statistical bulletin (England 2012-13). www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/statistics-bulletin.html.
334. Sherman SM, Castanon A, Moss E, Redman CW. Cervical cancer is not just a young woman's disease. *BMJ.* 2015 Jun 15;350:h2729. doi: 10.1136/bmj.h2729.
335. Elit L. Role of cervical screening in older women. *Maturitas* 2014;79:413-20.
336. Sanad AS, Kamel HH, Hasan MM. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in patients attending Minia Maternity University Hospital. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Jun;289(6):1211-7. doi: 10.1007/s00404-013-3109-0. Epub 2013 Dec 5.
337. Nowakowski A, de Souza SC, Jach R, Rosillon D, Książek A, Holl K. HPV-type distribution and reproducibility of histological diagnosis in cervical neoplasia in Poland. *Pathol Oncol Res.* 2015 Jul;21(3):703-11. doi: 10.1007/s12253-014-9877-4. Epub 2014 Dec 30.
338. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Laukkanen P, Koskela P, Paavonen J, Lehtinen M, Kauppila A. A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. *Br J Cancer.* 2004 Mar 8;90(5):1025-9.
339. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX, International Agency for Research on Cancer Multicentric Cervical Cancer Study G. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359:1093-1101.
340. Nair BS, Pillai R. Oncogenesis of squamous carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 1992;11:47-57.

9. FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : DIALLO

Prénom : Bassirou

Titre de la thèse : Epidémiologie des lésions pré cancéreuses et cancéreuses du col utérin au centre de santé de référence (CSRéf) de la commune IV

Année universitaire : 2018-2019

Ville de soutenance : Bamako/République du Mali

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomalogie de Bamako

Secteur d'intérêt : Anatomie Pathologique, Gynécologie et Santé Publique

Résumé : Il s'agissait d'une étude descriptive, transversale 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 de 29403 femmes dépistées pour le cancer du col utérin dans les structures sanitaires de la commune IV du district de Bamako. Des statistiques descriptives ont été calculées. La régression logistique a été utilisée pour identifier les facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Résultats : L'âge moyen des femmes de cette étude était de 30 ans. La prévalence des lésions précancéreuses était de 3% et celle de lésions cancéreuses de 0,6%. Les facteurs de risque de ces lésions étaient dominés par l'âge et la gestité. La plupart des cancers étaient diagnostiqués en phase tardive.

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

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.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de 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 couvert d'opprobre et méprisé de mes condisciples si j'y manque.

Je le Jure!