

**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
I du District de Bamako**

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

Par :

Mme THIAM Dado KASSÉ

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

Jury

Président : Pr. Cheick TRAORE

Membre : Pr. Kassoum KAYENTAO

Co-directeur : Dr. Yacouba SYLLA

Directeur : Pr. Ibrahima TEGUETE

DÉDICACES

Au nom d'ALLAH le tout MISERICORDIEUX, le très MISERICORDIEUX.

Louange à ALLAH, l'Omniscient, l'Omnipotent qui m'a permis de mener à bien ce travail.

A notre PROPHETE MOHAMED salut et paix sur lui.

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut. Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...

Ainsi,

Je dédie cette Thèse à :

A mes chers parents : Mr Malick KASSÉ & Mme KASSÉ Séyo KASSÉ

Qui m'ont entourée de toute leur affection et qui m'ont toujours encouragée à donner le meilleur de moi-même, je vous remercie et je vous aime très fort. Ce modeste travail, qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration de vos grands efforts et vos immenses sacrifices. J'espère rester toujours digne de votre estime. Puisse Dieu tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

A mon cher époux : Dr Souleymane THIAM

Je te dédie ce travail qui est le nôtre, merci pour ton soutien surtout dans les moments difficiles qu'Allah nous prête longue vie afin de vivre des jours meilleurs.

A mes chères sœurs : Sadio, Anna,

Mes chers frères : Sidi et Feu Balobo

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Pussions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue.

REMERCIEMENTS

A mon oncle et grand père : **Samba Amadou KASSÉ** : à travers ce travail, recevez mon profond respect et ma gratitude pour tous ce que vous avez consenti pour moi.

A mes tantes et grand-mères : **Fatoumata dite Koko BOCOUM, Kovidio KASSÉ, Kadia dite Inourou KASSÉ, Anna YATTERA, Coumba DIANCOUMBA** : Votre disponibilité, vos conseils combien précieux, et vos bons offices m'ont permis de mener à bien mes études : voudriez-vous bien recevoir à travers ce travail, mes très sincères remerciements !

Au Pr Niani MOUNKORO

Vos conseils, votre méthode de travail et votre esprit d'équipe m'ont fasciné, j'ai adoré de travailler auprès de vous, cordial remerciement cher Maître.

Au Pr Ibrahima TÉGUÉTÉ

Je tiens à vous exprimer mon entière reconnaissance pour avoir été un excellent enseignant, leader et mentor. Durant mes études à la faculté de médecine, j'ai été impressionnée par votre qualité d'enseignement perfectionniste. Vos recommandations pertinentes, de même que vos soutiens à mon égard m'ont permis non seulement de développer un esprit critique, mais ont beaucoup contribué dans mon encadrement. Vous êtes l'un des professeurs modèles pour le Mali, l'Afrique et le monde entier. Je ne saurais vous remercier assez.

Au Pr Youssouf TRAORÉ

Ce travail est le fruit de votre savoir-faire, toujours à l'écoute et à l'attention des étudiants. Vous faites partie de l'un de nos meilleurs enseignants dans le service de gynécologie-obstétrique. Recevez cher Maître nos remerciements.

Aux gynécologues obstétriciens : Dr Yacouba SYLLA, Dr Seydou FANE, Dr Abdoulaye SISSOKO, Dr Siaka SANOGO, Dr Amadou BOCOUM : Merci pour vos conseils et pour tous. Que la Grâce du tout PUISSANT vous accompagne.

Au Dr Fatoumata Korika Tounkara : Grâce à votre effort et votre gentillesse, ce travail a été possible. Cordial remerciement

À mes amis : Dr KADANSAO Pinapawey, Dr Artial GUELAMI, Issa COULIBALY, Oumar TRAORÉ, Madi TRAORÉ, Bourama Siré BOCOUM, Bassirou DIALLO, Nana Kadidia DIARRA, Mariam Samba MAIGA, Dr Boulaye DIAWARA, Dr Bintou SANOGO, Dr Aissata TOGO, Dr Malado GAMBY, Dr Soumaila SANOGO, Dr Amos TOGO, Dr Félix THÉRA, Dr Sidy TRAORÉ : merci pour votre soutien à mon égard.

Aux médecins en spécialisation de la Gynécologie Obstétrique : cordial remerciement

A mes tantes Sages-femmes et infirmières : du service de gynécologie obstétrique du CHU-GT : Tante Nènè, Afsa, Bassan, Adam, Awa, Oumou, IRA, Safi, Nanakassé, Molo, Djelika, Sabou : Que Dieu vous donne longue vie et succès dans votre profession.

Au personnel du service de gynécologie-obstétrique du CSREF de la commune I
merci à vous.

Hommages aux membres du jury

À notre Maître et président du jury

Professeur Cheick Bougadari TRAORE

- Professeur titulaire en anatomie et cytologie pathologiques à la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS) de l'université des sciences techniques et des technologies de Bamako (U.S.T.T-B).
- Chef de département d'enseignement et de recherche (DER) des sciences fondamentales à la F.M.O.S de l'U.S.T.T-B.
- Chef de service du laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du C.H.U du point G.
- Chercheur et praticien hospitalier au C.H.U du point G.
- Collaborateur du projet de dépistage du cancer du col de l'utérus et du registre national des cancers au Mali.

Cher Maître,

Vous nous avez fait honneur en acceptant de présider ce jury de thèse.

Le souci du travail bien fait a toujours été votre préoccupation majeure.

Votre disponibilité et votre abord facile font de vous un Maître respecté et admiré des étudiants et enseignants de la FMOS. Veuillez accepter cher Maître, l'expression de notre plus haute considération.

À notre Maître et juge

Professeur Kassoum KAYENTAO

- Maître de conférence à la F.M.O.S
- Titulaire d'un master en santé publique spécialité, bio-statistique
- PhD en épidémiologie de la London School
- Co-responsable de l'unité paludisme et grossesse.

Vous nous faites honneur en acceptant d'être membre de ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Vos qualités d'homme de science, de culture, et de recherche font de vous un homme admirable. Soyez rassuré de notre sincère reconnaissance.

À notre Maître et co-directeur de thèse

Docteur Yacouba SYLLA

- Gynécologue-obstétricien
- Praticien hospitalier au CSRéf CI
- Point focal du cancer du col utérin
- Point focal de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH.

Cher Maître, c'est un privilège pour nous de vous avoir comme co-directeur. Votre disponibilité, votre courage, votre rigueur dans le travail et votre engagement particulier dans la lutte contre le cancer du col utérin font de vous un exemple à suivre. Puisse Dieu vous donner longue vie.

À notre maître et directeur de thèse

Professeur Ibrahima TEGUETE

- Maître de conférences agrégé en gynécologie obstétrique à la F.M.O.S
- Chef de service de gynécologie du C.H.U Gabriel TOURE
- Secrétaire général de la société Africaine de Gynécologie Obstétrique (S.A.G.O).

L'intégrité, l'assiduité, le courage, le sens élevé de la responsabilité, le souci du travail bien fait sont des qualités que vous incarnez et qui ont forcé notre admiration.

Vous avez cultivé en nous l'esprit de justice de la vérité, du travail bien fait et le respect de la vie humaine. Au-delà du maître vous êtes un père par vos conseils qui n'ont jamais cessé de nous éclairer.

Nous sommes fiers d'être parmi vos élèves. Nous vous souhaitons longue et heureuse vie afin de continuer à mener votre combat quotidien contre la mortalité maternelle et néonatale. Veuillez accepter cher Maître, l'expression de notre plus haute considération.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES	<i>ii</i>
REMERCIEMENTS	<i>iv</i>
LISTE DES FIGURES	<i>xiii</i>
LISTE DES TABLEAUX	<i>xv</i>
LISTE DES ABRÉVIATIONS	<i>xvi</i>
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	3
2.1. Objectif général :	3
2.2. Objectifs spécifiques	3
3. GÉNÉRALITÉS	4
3.1. Anatomie du col :	4
3.2. Épidémiologie du cancer du col utérin:	6
3.2.1. Infection à human papillomavirus:	8
3.2.1.1. Structure et cycle de vie du HPV:	9
3.2.1.2. Pathogenèse de l'infection à HPV:	13
3.2.2. Facteurs de risque du cancer du col de l'utérus:	19
3.2.3. Lésions précancéreuses du col utérin :	23
3.2.3.1. Évolution de la terminologie des lésions précurseurs épidermoïdes cervicales :	23
3.2.3.2. Morphologie des lésions intraépithéliales malpighiennes :	26
3.2.3.3. Morphologie des lésions intraépithéliales glandulaires :	31
3.2.3.4. Lésion intraépithéliale stratifiée produisant de la mucine :	34
3.2.3.5. Diagnostics différentiels:	34
3.3. Prévention du cancer du col utérin:	35
3.3.1.1. Programme de prévention du cancer du col utérin :	35
3.3.2. Prévention primaire :	50
3.3.3. Prévention secondaire :	54
3.3.3.1. Dépistage du cancer du col utérin dans les pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires :	57
3.3.3.2. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus :	72
4. MÉTHODOLOGIE	82
4.1. Cadre de l'étude :	82
4.1.1. Organisation et rôle des différents centres :	84
4.2. Période d'étude :	85

4.2.1. Population d'étude :	86
4.3. Type d'étude :	86
4.3.1. Critères d'inclusion :	86
4.3.2. Critères de non inclusion :	86
4.4. Le déroulement des activités du dépistage :	86
4.4.1. Collecter des données :	89
4.4.1.1. Contrôle de qualité :	90
Définition opératoire :	91
4.5. Analyse statistique :	92
4.6. Aspects éthiques :	93
5. RÉSULTATS	94
5.1. Description générale :	94
5.2. Profil des femmes:	94
5.3. Dépistage du cancer du col utérin :	99
5.3.1. Anomalies cellulaires à l'aide des tests visuels (IVA/IVL) :	99
5.3.2. Lésions précancéreuses et cancéreuses confirmées à l'histologie:	100
5.3.3. Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon le type de visite : ...	101
5.3.4. L'âge moyen des femmes selon le type des lésions précancéreuses et cancéreuses:	101
5.3.5. Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité :	103
5.3.6. Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'année:	104
5.3.7. Identification des facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin:	104
5.4. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :	105
5.4.1. Suivi des femmes avec lésions précancéreuses :	107
5.5. Couverture en dépistage :	107
6. DISCUSSION.....	109
7. RECOMMANDATIONS.....	115
8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	117
9. FICHE SIGNALÉTIQUE.....	128
10. SERMENT D'HYPPOCRATE.....	131

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : L'épithélium cylindrique.....	5
Figure 2 : Localisation de la nouvelle JSC selon différents groupes d'âge.....	2
Figure 3 : Zone de transformation.	3
Figure 4 : Différentes étapes métaplasie.	5
Figure 5 : Estimation globale d'incidence du cancer du col utérin en 2018.[1]...	7
Figure 6 : Proportion de décès dû au cancer du col de l'utérus parmi les 10 cancers les plus fréquents chez les femmes dans le monde.[1].	8
Figure 7 : Cycle d'infection à HPV.	15
Figure 8 : Représentation schématique d'un frottis à ASCUS.	25
Figure 9 : Exemple classique de diagnostic de modification koilocytaire d'une lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade.....	27
Figure 10 : Exemple classique de diagnostic d'une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade.....	29
Figure 11 : Adénocarcinome endocervical in situ.....	32
Figure 12 : Adénocarcinome invasive.	33
Figure 13 : Organigramme de prise de décision pour les gestionnaires de programme.....	39
Figure 14 : Accumulation de l'expérience mondiale en matière de vaccin contre l'HPV.....	54
Figure 15 : Plateau à instruments pour l'IVA.	70
Figure 16 : Exposition du col de l'utérus et note du type de pertes vaginales éventuelles	70
Figure 17 : Identification de la JSC	70
Figure 18 : Aspect du col après application de l'acide acétique.	71
Figure 19 : Identification de la zone de transformation.....	71
Figure 20 : Résultats négatifs du test IVA.	71
Figure 21: Résultats positifs du test IVA.	72
Figure 22 : Résultats suspicions de cancer du test IVA.....	72
Figure 23 : Carte sanitaire théorique de la commune I.....	83
Figure 24 : Répartition des femmes selon les tranches d'âge.....	94
Figure 25 : Répartition des femmes selon les années de naissance.	95
Figure 26 : Répartition des femmes selon le régime matrimonial.	96
Figure 27 : Répartition des femmes selon les années de naissance et la pratique de la polygamie.	96
Figure 28 : Répartition des femmes selon la gestité.....	97
Figure 29 : Répartition des femmes selon la gestité et les années de naissance.	98
Figure 30 : Répartition des femmes selon le mode d'admission.	98
Figure 31 : Répartition des femmes dépistées selon l'année.....	99
Figure 32 : Répartition des femmes selon le mode d'admission.	101

Figure 33 : Âge moyen des femmes avec lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.	102
Figure 34 : Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge.	103
Figure 35 : Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité.....	103
Figure 36 : Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.....	104
Figure 37 : Traitements réalisés selon le type de lésion.	106
Figure 38 : Suivi des femmes avec lésions précancéreuses du col utérin.	107
Figure 39 : Couverture en dépistage selon les tranches d'âges.....	108

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Fonctions du génome de HPV [6].	10
Tableau 2: Infection à HPV et sa corrélation clinique.....	13
Tableau 3: Facteurs de risque du HPV et du cancer du col utérin [6].....	19
Tableau 4: Sensibilité et spécificité de la cytologie dans différents pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires.	59
Tableau 5: Paramètre de performance de l'IVA dans la détection de CIN2-3 et du cancer invasif [111].	63
Tableau 6: Caractéristiques des programmes de dépistage par pays [42].	65
Tableau 7: Critères pour la catégorisation des résultats de l'IVA	68
Tableau 8 : Comparaison des aspects de la cryothérapie et de la thermo-coagulation en tant que traitements ablatifs des lésions précancéreuses du col utérin.....	76
Tableau 9: Définition des variables étudiées.....	89
Tableau 10 : Répartition des femmes selon les méthodes contraceptives.	97
Tableau 11 : Résultats du test IVA.	100
Tableau 12 : Résultats du test IVL.....	100
Tableau 13 : Résultats des biopsies réalisées	100
Tableau 14 : Facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin selon le modèle de régression logistique.....	105
Tableau 15 : Distribution des traitements effectués auprès des femmes dépistées pour le cancer du col utérin.	106
Tableau 16 : Couverture en dépistage selon les aires de santé.	108
Tableau 17 : Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin selon la littérature africaine.	112

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AIS	: Adénocarcinome in situ
ASACOBA	: Centre de santé de Banconi
ASACODJAN	: Centre de santé de Dianguinabougou
ASACONORD	: Centre de santé de Korofina Nord
ASACOBOUL	: Centre de santé de Boukassoumbougou
ASACODJE	: Centre de santé de Djelibougou
ASACOMSI	: Centre de santé de Mekin sikoro
ASACOFADJI	: Centre de santé de Fadjiguila
ASACODOU	: Centre de santé de Doumanzana
ASACOS	: Centre de santé de Sotuba
ASCUS	: Atypie des cellules malpighiennes de signification : indéterminée
ASCCP	: Société Américaine de colposcopie et de pathologie cervicale
BSMMU	: Université médicale de Bangadhu Sheikh Mujib
CAP	: Collège Américain de pathologie
CHU-GT	: Centre hospitalier universitaire Gabriel Toure
CIN	: Néoplasie intraépithéliale cervicale
CIS	: Carcinome in situ
CLIA	: Congrès américain de modifications apporté aux essais cliniques en laboratoire
COC	: Contraceptifs oraux combinés

CSCOM	: Centre de santé communautaire
CSREF	: Centre de santé de référence
DES	: Diéthylstilbestrol
E	: Gène précoce du virus de papillome humain
L	: Protéine de la capsid
EBV	: Virus d'Epstein Barr
IVA	: Inspection visuelle à l'acide acétique
G	: Gramme
GAVI	: Global alliance for vaccine and immunization
GLOBOCAN	: Global cancers statistiques
GOB	: Gouvernement du Bangladesh
HIF-1	: Facteur induit par l'hypoxie
HPV	: Virus du papillome humain
HSV-2	: Herpes simplex virus 2
HTERT	: Telomerase
IN	: Néoplasie intraépithéliale
IST	: Infection sexuellement transmissible
IVL	: Inspection visuelle au lugol
JSC	: Jonction squamo-cylindrique
Km ²	: Kilomètre carré
LAST	: Lower Anogenital squamous terminology
LCR	: Région longue de contrôle
LIE	: Lésion intraépithéliale
LEEP	: Loop electrochirurgical excision proced Anse electrochirurgical d'excision dans la procédure pour electro-resection a l'anse diathermique
LIEBG	: Lésion intraépithéliale de bas grade
LIEHG	: Lésion intraépithéliale de haut grade

LLETZ	: Résection à l'anse large de la zone de transformation
MHC	: Complexe majeur d'histocompatibilité
ml	: Millilitre
mm	: Millimètre
MST	: Maladie sexuellement transmissible
NILM	: Négatif pour lésions intraépithéliales malpighienne et cancéreuses
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ONG	: Organisation non gouvernementale
PDSC	: Plan de développement socio-sanitaire
pRB	: Protéine du rétinoblastome
RAD	: Résection à l'anse diathermique
SMILE	: Stratified Mucin-Producing Intraepithelial Lesion
TBS	: Terminology Bethesda system
URR	: Une région régulatrice en amont non codante
VaIN	: Vagin
VIH	: Virus d'immunodéficience acquise
VIN	: Vulve
\$ US	: Dollars United States
°C	: Degré Celsius
N°	: Numéro
%	: Pourcent

1. INTRODUCTION

L'incidence du cancer du col utérin varie considérablement entre les pays en développement et les pays développés, où les cas de cancer du col utérin ont été considérablement réduits grâce à la mise en œuvre des programmes efficaces de dépistage. Le cancer du col utérin est l'un des cancers les plus fréquents chez les femmes à travers le monde, avec une prévalence estimée à 1 474 265 dans le monde en 2018 [1]. Une grande partie de la population mondiale vit dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, toute chose qui favorise la survenue du cancer du col utérin. Cette augmentation est principalement liée au vieillissement de la population, aux structures de traitement inadéquates et à la faible participation de la communauté à la lutte contre le cancer [2]. Près de 80% des cancers du col utérin surviennent dans des pays en développement tels que l'Asie du Sud-Est, le Pacifique occidental, l'Inde et l'Afrique, régions où le taux de mortalité est très élevé [3]. Les pays à revenu faible ou intermédiaire ont un fardeau élevé de cancer du col utérin en raison de l'absence de dépistage; la prévalence élevée de facteurs de risque tels que les mariages précoces, l'initiation précoce de l'activité sexuelle, la multiparité et les maladies sexuellement transmissibles (MST) et le bas statut socioéconomique.

Le traitement du cancer du col utérin est coûteux et nécessite des interventions chirurgicales radicales et / ou une radiothérapie et une hospitalisation prolongée. Dans de nombreux pays à faibles ressources, les structures de chirurgie radicale et de radiothérapie sont inadéquates et coûteuses.

Actuellement, plusieurs pays en développement tentent d'adopter un programme de dépistage du cancer du col utérin afin d'assurer une large couverture de la population cible avec un dépistage sur les sites à faible coût avec un minimum d'équipements. La prise en charge des cas de dépistage positif

et un suivi adéquat avec un lien approprié entre le traitement immédiat sont essentiels pour le succès de tous ces efforts. À cet égard, le Mali a mis en place des programmes de dépistage du cancer du col utérin depuis 2001. Malheureusement, jusqu'en 2010 le taux de couverture en dépistage était en deçà de 15%. C'est dans la logique d'augmenter la couverture en dépistage que la fondation Orange Mali a financé une campagne de dépistage du cancer du col utérin intitulée « Week-end 70 ». L'objectif principal était d'augmenter la couverture en dépistage de 70% chez les femmes bamakoises. Cette étude représente l'expérience acquise dans la commune 1.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général :

Décrire le bilan des activités de dépistage avant et après la campagne de dépistage du « Week-end 70 » ; faire le bilan de la prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dans le centre de santé de référence (CSRéf) de la commune I du District de Bamako.

2.2. Objectifs spécifiques

1. Déterminer la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.
2. Identifier les facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.
3. Décrire la prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.
4. Déterminer la couverture en dépistage dans la commune 1 par aire de santé.

3. GÉNÉRALITÉS

3.1. Anatomie du col :

Le col de l'utérus est le goulot de tissu en forme de cylindre qui relie le vagin à l'utérus. Situé à la partie inférieure de l'utérus, le col de l'utérus est composé principalement de tissus fibromusculaires. Il existe deux parties principales du col utérin:

1. La partie du col de l'utérus visible de l'intérieur du vagin lors d'un examen gynécologique qui est appelée exocol. L'ouverture au centre de l'exocol est appelée orifice externe et s'ouvre pour permettre le passage entre l'utérus et le vagin.
2. L'endocol, ou canal endocervical, est un tunnel traversant le col utérin, à partir de l'orifice externe vers l'utérus.

La frontière qui se chevauche entre endocol et exocol est appelée la zone de transformation. Le col utérin produit de la glaire cervicale dont la consistance change au cours du cycle menstruel pour prévenir ou favoriser la grossesse. Pendant l'accouchement, le col de l'utérus se dilate largement pour permettre au bébé de passer. Pendant les règles, le col de l'utérus s'ouvre légèrement pour permettre le passage du flux menstruel.

- **Épithélium malpighien original :**

L'épithélium malpighien original de l'exocol est épais, multi-stratifié et glycogéné. L'épaisseur de l'épithélium dépend de l'âge de la femme et du ratio d'hormone œstrogène et progestérone. Les vaisseaux sanguins alimentant l'épithélium sont constitués de petites arcades capillaires situées au fond dans le stroma. Ils ont des navires d'embranchement qui s'étendent jusqu'à environ le tiers de l'épaisseur de l'épithélium. L'épithélium malpighien agit en tant que membrane filtrante à travers laquelle la lumière réfléchie et incidente passe pour

produire une image colposcopique finale. La rougeur du stroma est transmise avec des modifications en fonction des caractéristiques et de l'épaisseur de l'épithélium.

- **L'épithélium cylindrique :**

L'épithélium cylindrique tapisse l'exocol. Il est mince, simple couche, contient de la glaire et est translucide (Figure n°1). Les cellules ont une quantité modérée de cytoplasme et un petit noyau. Les vaisseaux qui alimentent l'épithélium cylindrique se trouvent directement sous les cellules et apparaissent donc en rouge lorsqu'ils sont vus à travers le colposcope [4, 5].

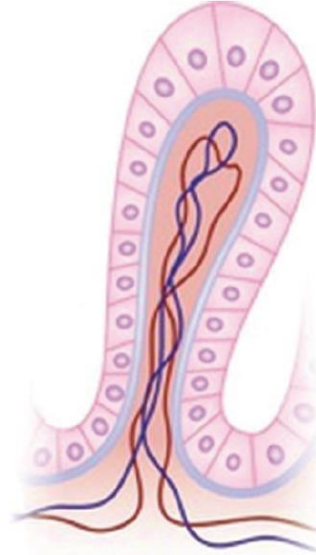


Figure 1 : L'épithélium cylindrique.
Tirée à partir des travaux de Mehta, S et al., [6].

- **La jonction squamo-cylindrique :**

Il est important de reconnaître les anciennes et les nouvelles jonctions squamo-cylindriques (JSC) pour délimiter la zone de transformation. La zone de transformation est la zone située entre les anciennes et les nouvelles JSC. L'épithélium cylindrique recouvre le canal endocervical, tandis que l'épithélium malpighien se trouve sur l'exocol. La JSC est mieux définie comme un point dynamique plutôt que statique car elle change en fonction de la physiologie de la femme pendant la puberté, la grossesse, l'accouchement, la stimulation hormonale, le traumatisme à la naissance et après la ménopause. Chez les filles prépubères, la JSC est située très près de l'orifice externe.

Chez les femmes en âge de procréer, le canal endocervical est inversé en raison de l'effet des œstrogènes endogènes. En raison de l'acidité vaginale, une métaplasie prend place, transformant l'épithélium cylindrique inversé en épithélium malpighien. La JSC dans ce groupe d'âge est située loin de l'orifice externe et peut être reconnue par la présence de crypte ou d'ouverture glandulaire [7, 8]. Ainsi, une nouvelle JSC est formée entre l'épithélium malpighien métaplasique nouvellement formé et l'épithélium cylindrique. Chez les femmes ménopausées, un nouvel épithélium de type squamo-cylindrique se déplace sur l'exocol vers l'orifice externe (Figure n°2 a – d).

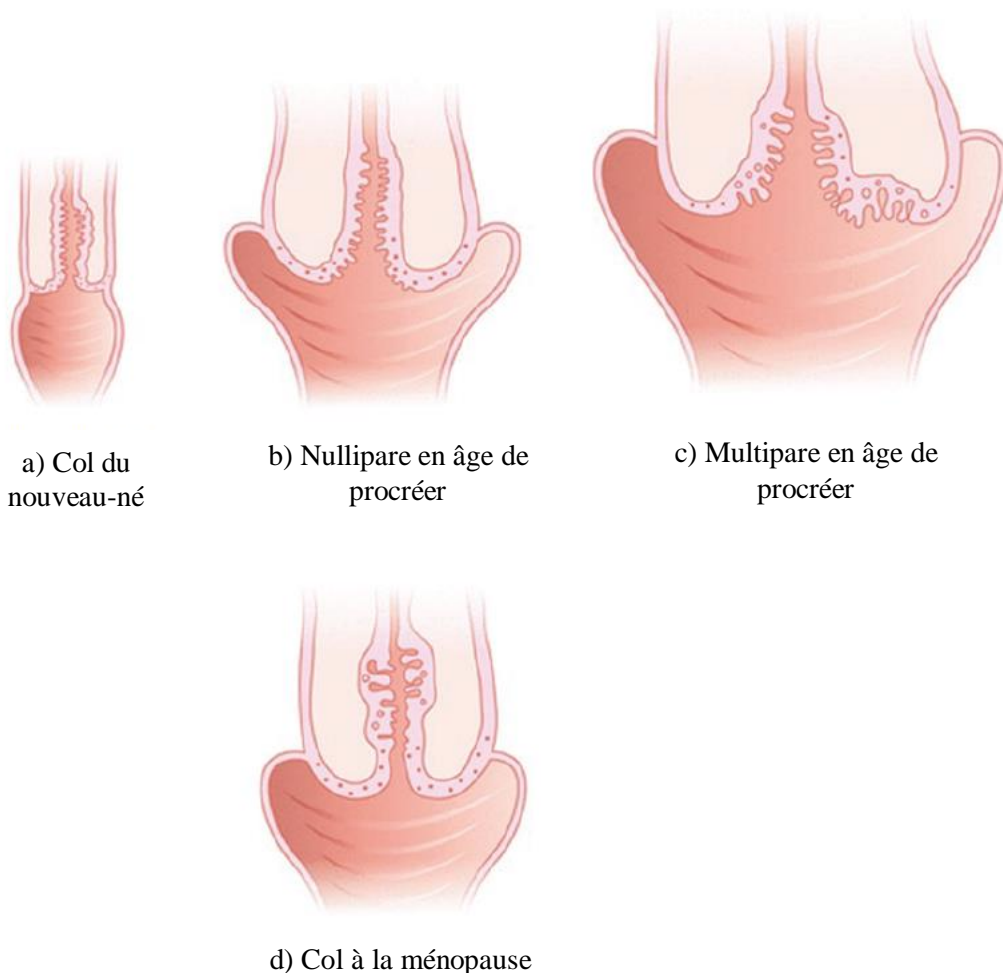


Figure 2 : Localisation de la nouvelle JSC selon différents groupes d'âge.
Tirée et adaptée à partir des travaux de Mehta, S et al., [6].

- **La métaplasie malpighienne observée dans la zone de transformation :**

La zone de transformation est la zone située entre la JSC originale et la nouvelle JSC physiologique active. La limite extérieure de la zone de transformation est l'ancienne JSC qui est identifiée par la présence d'ouvertures glandulaires (Figure n°3).

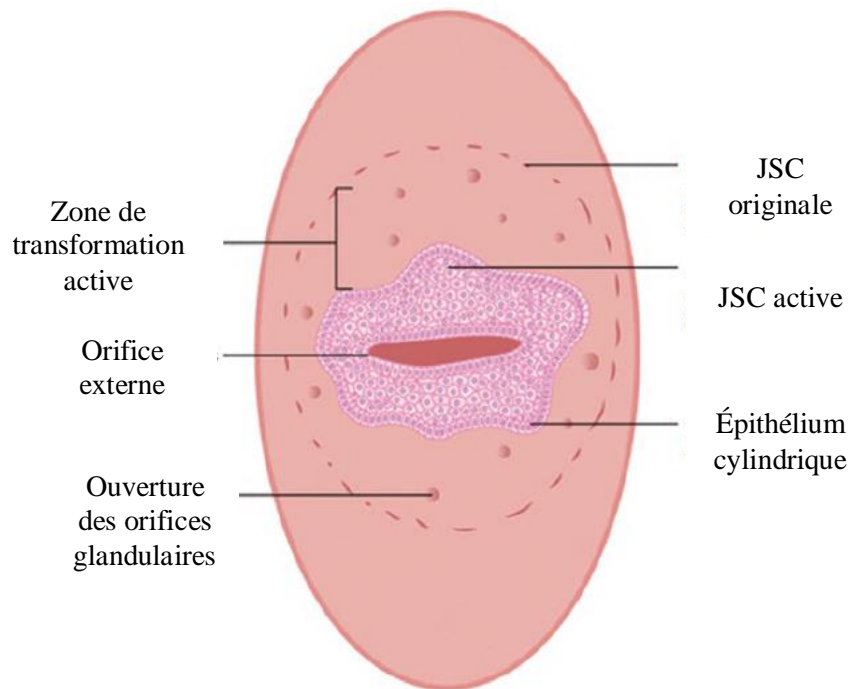


Figure 3 : Zone de transformation.
Tirée et adaptée à partir des travaux de Mehta, S et al., [6].

Les différents stades de la métaplasie peuvent être observés à la colposcopie comme suit (Figure n°4 a – e):

- **Stade 1 :** Initialement, l'épithélium métaplasique nouvellement formé (dérivé des cellules de réserve sous-cylindriques) n'a pas de stratification et s'appelle métaplasie immature. On le voit colposcopiquement comme une fusion progressive des villosités adjacentes et la disparition totale de la structure villeuse. Les ouvertures des glandes sous-épithéliales peuvent être considérées comme des ouvertures de surface.

- Stade 2 : Des taches lisses d'épithélium métaplasique immature peuvent être observées à la colposcopie. L'épithélium métaplasique peut être trouvé dans les orifices glandulaires de l'épithélium cylindrique.
- Stade 3 : Il est représenté par l'épithélium malpighien mature. Un épithélium métaplasique immature peut parfois obstruer l'ouverture du crypte, ce qui conduit au développement d'un kyste de Naboth rempli de sécrétions muqueuses [9].

Au cours des stades précoces de la métaplasie, l'épithélium est plus vulnérable aux modifications génétiques. À ce stade, les cellules peuvent acquérir un potentiel néoplasique et former une zone de transformation atypique. Chez les enfants, la zone de transformation est d'environ 3 mm, alors que chez l'adulte, elle mesure 6 – 8 mm.

Identifier la zone de transformation est très important dans la colposcopie, car presque toutes les manifestations précancéreuses et cancéreuses cervicales surviennent dans cette zone. La zone de transformation normale contient un épithélium malpighien stratifié mature, une métaplasie malpighienne, des kystes de Naboth, des ouvertures glandulaires et des vaisseaux sanguins normaux arborisant ou finement réticulés.

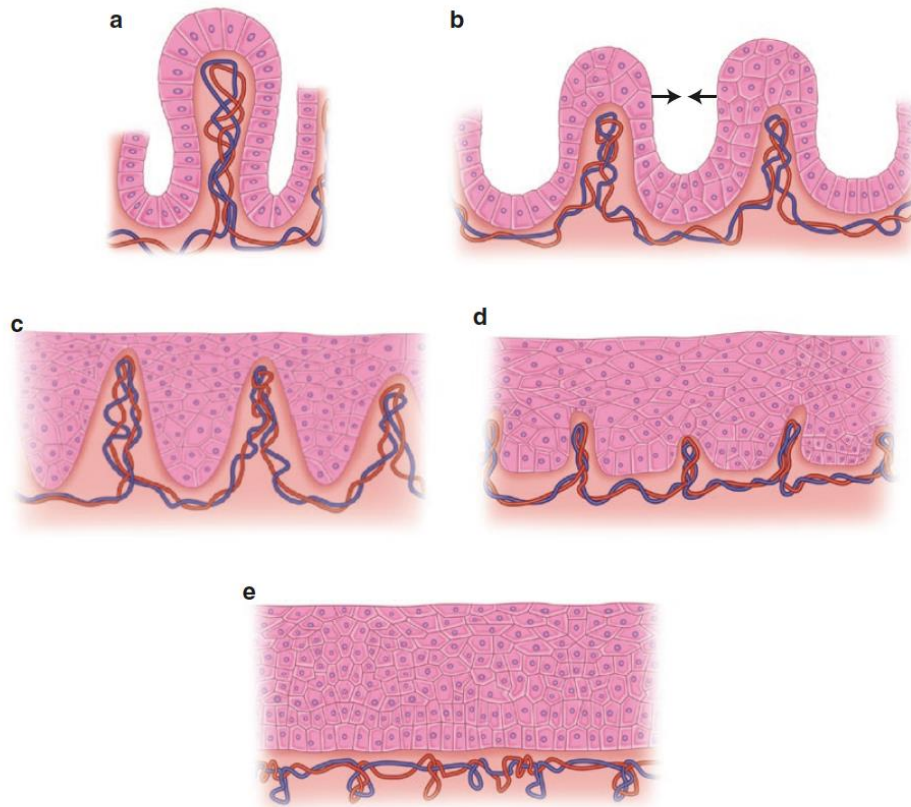


Figure 4 : Différentes étapes métaplasie.
Tirée à partir des travaux de Mehta, S et al., [6].

La colposcopie doit évaluer et visualiser toute la zone de transformation de façon complète pour une interprétation satisfaisante de l'examen colposcopique. Ainsi, selon l'aspect colposcopique, il existe trois types de zone de transformation :

- Zone de transformation de type 1 : Elle est complètement exocervicale et peut être vue complètement. Elle peut être petite ou large.
- Zone de transformation de type 2 : Elle a une composante endocervicale aussi. Mais la limite interne de la zone de transformation est totalement visible et il peut y avoir une composante exocervicale qui peut être petite ou large.
- Zone de transformation de type 3 : Elle a une composante endocervicale qui n'est pas complètement visible et peut avoir également une composante exocervicale.

❖ **Zone de transformation anormale :**

Les modifications trouvées dans la zone de transformation sont divisées en deux catégories :

- Cellulaire : Ces modifications comprennent les modifications de couleur observées après l'application d'acide acétique et d'iode de Lugol ou la blancheur observée même sans application d'acide acétique (Leucoplasie).
- Vasculaire : Celles-ci incluent les modifications observées avec une croissance capillaire accrue sous la forme de ponctuations, de mosaïque et de vaisseaux atypiques.

3.2. Épidémiologie du cancer du col utérin:

Bien qu'il soit possible de le prévenir, le cancer du col de l'utérus est le quatrième type de cancer le plus fréquent chez les femmes et le septième parmi la population en général (Figure n°5). En 2018, 569 847 nouveaux cas ont été enregistrés, ce qui représente un taux d'incidence ajusté pour l'âge de 14,0 pour 100 000 femmes (Figure n°6). Les régions à risque élevé (avec des taux d'incidence standardisés selon l'âge > 30 pour 100 000 femmes) comprennent l'Afrique de l'Est (42,7), la Mélanésie (33,3) et l'Afrique australe et centrale (31,5 et 30,6).

En 2018, on estimait à environ 311 665 le nombre de décès par cancer du col utérin dans le monde, ce qui représente 4,6% de tous les décès attribués aux 10 cancers les plus fréquents chez les femmes (figure n°6). Parmi les régions de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Afrique et l'Asie du Sud-Est enregistrent le taux de mortalité le plus élevé au monde (24,0 et 9,8 décès pour 100 000 habitants, respectivement). Notamment, environ 9 décès sur 10 dus à cette tumeur maligne surviennent dans des régions moins développées [10]. Une

grande majorité de la charge mondiale (environ 85%) concerne les régions moins développées, où il représente 12% de presque tous les cas de cancer chez les femmes. Cette maladie touche principalement les jeunes femmes de bas statut socio-économique au cours de leur âge de procréation, ce qui a également des répercussions sur leur famille. Ainsi, le cancer du col utérin est le reflet des inégalités d'accès aux structures de santé [11].

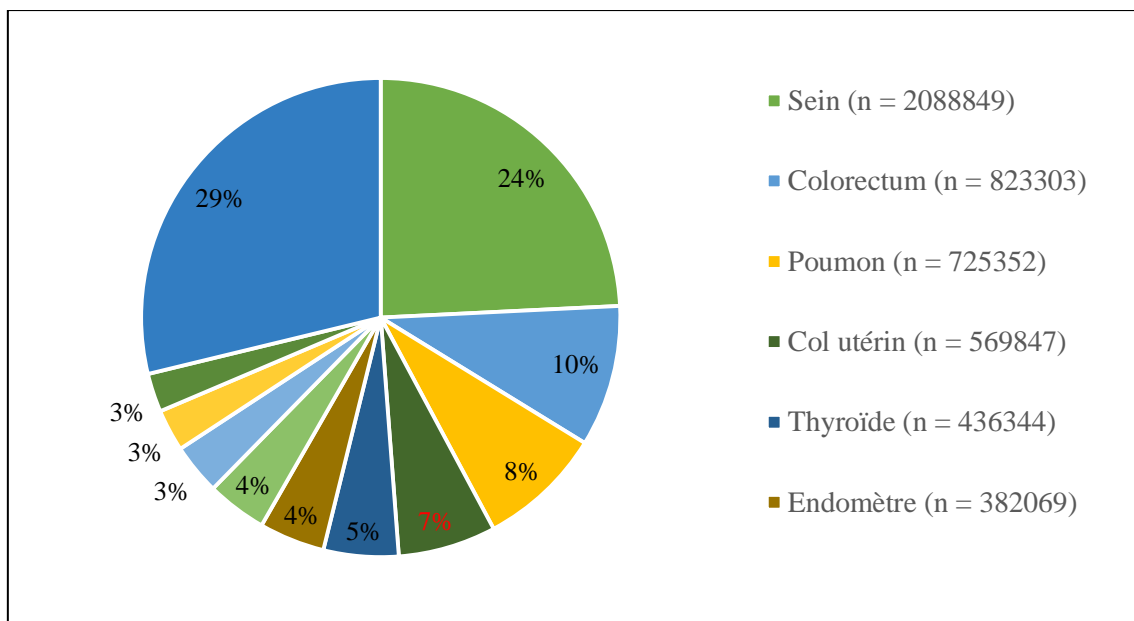


Figure 5 : Estimation globale d'incidence du cancer du col utérin en 2018.[1]
 World Health Organization <https://gco.iarc.fr/today/home>

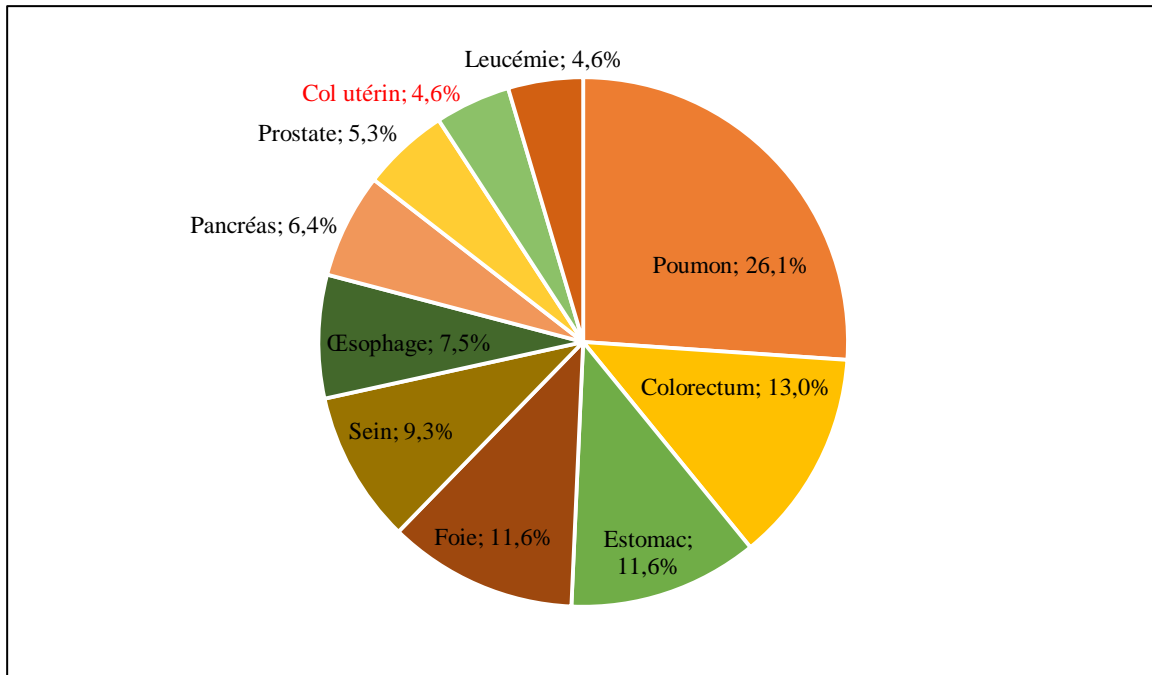


Figure 6 : Proportion de décès dû au cancer du col de l'utérus parmi les 10 cancers les plus fréquents chez les femmes dans le monde.[1].

World Health Organization <https://gco.iarc.fr/today/home>.

3.2.1. Infection à human papillomavirus:

Les infections à « human papillomavirus (HPV) » sont des infections sexuellement transmissibles (IST) les plus fréquentes dans le monde. Il existe plus de 150 types d'HPV, dont environ 40 sont connus pour affecter les humains [12]. Les HPV peuvent être subdivisés en types cutanés et en types muqueux en fonction du tropisme tissulaire. Les types cutanés infectent l'épithélium kératinisé, par exemple la peau des mains / pieds, et sont liés aux verrues (verrues plantaires, verrues planes, verrues ordinaires) sur les mains, le visage et les pieds. Les types muqueux infectent l'épithélium non kératinisé, par exemple les muqueuses du tractus anogénital, de la muqueuse buccale, de la conjonctive et des voies respiratoires [13]. Les types d'HPV de la muqueuse sont en outre classés en types à risque élevé et à risque faible, selon qu'ils provoquent des modifications cancéreuses ou bénignes dans les tissus affectés [14].

Les types oncogènes à haut risque sont liés au cancer du col utérin, du vagin, de la vulve et de l'anus chez la femme et au cancer du pénis, de l'anus et de l'oropharynx chez l'homme [15]. Les types non oncogènes à faible risque sont responsables des verrues et d'autres pathologies bénignes parmi les deux sexes. Bien que l'infection à HPV soit facilement contractée, la plupart des infections sont infracliniques et transitoires [16]. La détection de l'infection à HPV dans la population asymptomatique s'effectue par dépistage ou lorsqu'une infection à HPV persistante provoque des manifestations cliniques telles que des verrues ou un cancer. Comme l'infection à HPV n'est pas une infection à déclaration obligatoire (contrairement au VIH ou à certaines autres maladies sexuellement transmissibles (MST)) son incidence réelle est difficile à estimer, mais la prévalence de l'infection asymptomatique varie de 2 à 44%, en fonction de la population et de la région [17].

L'infection à HPV est fréquente dans la population générale et se trouve également chez les personnes immunodéprimées. Le virus est transmis par contact direct avec un tissu infecté ou par l'intermédiaire des vecteurs. En général, l'infection disparaît spontanément entre 1 à 5 ans.

3.2.1.1. Structure et cycle de vie du HPV:

❖ Structure du HPV :

Il s'agit d'un virus à ADN non enveloppé, ayant une enveloppe externe icosaédrique composée de protéines de capsid L1 et L2 et une seule molécule d'ADN circulaire à double brin comme génome. Le génome de HPV est fonctionnellement divisé en trois régions [18]:

1. Une région régulatrice en amont non codante (URR) ou une région longue de contrôle (LCR). Celle-ci régule la réplication de l'ADN en contrôlant la transcription des régions «précoce» et «tardive» via des séquences d'activation et d'inhibition de séquence.

2. Une région «précoce» qui comprend les gènes E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7 et E8. Leur expression est importante pour déterminer si une infection à HPV serait active ou latente ou subirait une transformation maligne. La région précoce est impliquée dans la réplication virale et l'oncogénèse.
3. Une région «tardive», qui code pour les protéines structurales L1 et L2 de la capsid virale. Les fonctions vitales de ces gènes dans les régions précoces et tardives du génome du HPV sont décrites dans le Tableau n°1.

Tableau 1: Fonctions du génome de HPV [6].

Gène	Fonctions
E1	Réplication de l'ADN viral
E2	Modulation de la transcription virale, réplication de l'ADN et ségrégation des génomes viraux
E3 E8	Inconnu
E4	Contrôle la maturation du virus et la libération de virions (infections virales productives)
E5	Renforce l'activité de transformation de E6 / E7
E6	Oncoprotéine; interaction avec la protéine p53
E7	Oncoprotéine; interaction avec la protéine Prb
L1	Protéine majeure de la capsid
L2	Protéine mineure de la capsid

❖ Cycle de vie du HPV :

L'infection à HPV chez les humains a une prédilection pour la muqueuse, par exemple, le HPV génital a une prédilection pour la muqueuse génitale et la peau, et sa réplication est étroitement liée au processus de réplication et de différenciation de la cellule hôte. Certaines preuves suggèrent qu'en raison des

caractéristiques anatomiques, histologiques, physiologiques et immunologiques de la zone de transformation, il s'agit d'un site vulnérable d'entrée de l'infection à HPV [19]. Le cycle de vie du HPV peut être divisé en deux phases [20]:

1. **Phase d'entretien** : le virus pénètre dans le corps par le biais d'un rapport sexuel et commence par une atteinte de la couche basale de l'épithélium malpighien stratifié. On suppose que l'infection nécessite la pénétration de l'épithélium à travers un microtraumatisme ou d'une abrasion. La couche basale de l'épithélium malpighien stratifié contient des cellules souches qui se divisent périodiquement, une cellule fille migrant vers le haut pour subir une différenciation terminale et l'autre restant dans la couche basale en tant que population à cycle lent se renouvelant automatiquement [21]. Une fois que l'infection a accès à la couche basale, une infection productive commence, dans laquelle le génome viral est maintenu dans les cellules basales à un niveau stable avec un faible nombre de copies. C'est également le réservoir pour développer une verrue virale [22]. La réplication de l'ADN viral est soutenue par les gènes précoces du HPV, et les cellules infectées par l'HPV peuvent être maintenues dans la lésion pendant une longue période. Ces cellules filles infectées migrent vers la surface et génèrent des produits de gènes viraux tardifs (L1 et L2), ce qui entraîne l'emballage de l'ADN viral en capsides et libère des progénitures des virions pour relancer l'infection lors de contacts sexuels. Dans les lésions bénignes causées par l'HPV, l'ADN viral est situé de façon extrachromosomique (ADN épisomal) dans le noyau. A ce stade, bien qu'il y ait une amplification du génome viral, l'ADN viral doit encore s'intégrer dans le génome de l'hôte et l'infection est une «infection productive», qui correspond cytologiquement et histologiquement à une lésion intraépithéliale de bas grade (LIEBG) et une néoplasie intraépithéliale cervicale de grade 1 (CIN1), respectivement [23]. Comme il n'y a pas de transformation cellulaire dans cette phase végétative du cycle de

vie du HPV, le corps peut toujours éliminer cette infection. Ceci est décrit dans le Tableau n°2.

- 2. Phase de différenciation dépendante** : chez un petit pourcentage de femmes atteintes d'une infection persistante par l'HPV, le virus s'intègre au génome de l'hôte, conduisant à ce qu'on appelle une «infection en transformation». Une fois l'intégration de l'ADN du HPV terminée, il en résulte une suppression et une perte d'expression de la région E2 [24]. Cela interfère avec la fonction de E2, qui dans le cours normal des événements a pour rôle d'inhiber la transcription des gènes E6 et E7. Cela conduit à une expression accrue des gènes E6 et E7. La surexpression des gènes précoces entraîne une production accrue des protéines E6 et E7. Ce qui entraîne une prolifération accrue de l'épithélium malpighien. Ceci correspond cytologiquement et histologiquement à une lésion intraépithéliale de haut grade (LIEHG) et une CIN2 / 3, respectivement. Ceci est décrit dans le Tableau n°2. Au niveau moléculaire, le HPV utilise la machinerie de la cellule hôte pour coder des protéines virales. La surexpression des gènes précoces viraux E6 et E7 dans les cellules en prolifération modifie le cycle de vie du virus [25]. Les cellules différenciées suprabasales rentrent dans la phase S du cycle cellulaire provoquée par les protéines précoces E6 et E7. Cela active la machinerie de réplication de l'hôte nécessaire à l'amplification des génomes viraux pour la synthèse du virion. Il existe un mode continu de réplication de l'ADN, une amplification de l'ADN avec un nombre de copies élevés, une synthèse de capside et un assemblage viral. Le nombre de copies de virus augmente de 50 à 200 copies à plusieurs milliers d'exemplaires par cellule [20].

Tableau 2: Infection à HPV et sa corrélation clinique.

Variables	Infection à HPV haut risque	Infection persistante à HPV haut risque	Infection persistante à HPV haut risque	Infection persistante à HPV haut risque
Type d'infection à HPV	Infection à HPV haut risque transitoire / latente	Infection productive à HPV haut risque	Infection transformante à HPV haut risque	Infection transformante à HPV haut risque
CIN (Richart)	Normal	CIN1	CIN2/3	Carcinome invasif
Dysplasie (OMS)	Normal	Dysplasie modérée	Dysplasie modérée – sévère, carcinome in situ	Carcinome invasif
Cytologie (Bethesda)	– Aucune preuve de lésion épithéliale ou de la tumeur maligne – Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou signe de malignité.	Atypique des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASCUS) – LIEBG	LIEHG	Carcinome invasif

3.2.1.2. Pathogenèse de l'infection à HPV:

La plupart des hommes et des femmes sexuellement actifs contractent l'infection à un moment de leur vie, mais la majorité d'entre eux éliminent l'infection sans manifester aucun symptôme. À 12 mois, 66% de toutes les infections et à 24 mois, 90% de toutes les infections sont éliminées par des individus immunocompétents [26, 27]. Cela signifie également que 10% des femmes auront une infection persistante pouvant les prédisposer au cancer.

La période d'incubation de l'infection, c'est-à-dire le temps écoulé entre l'infection et le développement des manifestations cliniques, peut aller de quelques semaines à plusieurs mois pour les verrues génitales, de plusieurs mois

à plusieurs années pour les anomalies cervicales et de plusieurs années à plusieurs décennies pour le cancer du col utérin. Il s'agit d'un processus variable qui se poursuit pour l'élimination de l'infection à HPV, la persistance de l'infection à HPV, la progression vers un pré-cancer, la régression d'un pré-cancer et la progression vers un cancer invasif est basé sur le statut immunitaire et d'autres facteurs de risque de la patiente (Figure n°7). Certains facteurs tels que l'immunosuppression, l'âge avancé et les partenaires multiples augmentent le risque d'infections persistantes. Il est difficile de distinguer une infection persistante à HPV d'une élimination suivie d'une réinfection, bien que la réinfection avec le même type d'HPV semble être rare [20]. En outre, lorsque les niveaux sont inférieurs au seuil de détection des tests en raison de la latence virale, l'infection à HPV peut ne pas être détectée [28]. Dans les modifications précancéreuses dues à une infection persistante à HPV, les lésions CIN1 et certaines lésions CIN2 montrent des niveaux relativement bas d'expression de E6 et E7 (dans lesquels le génome viral se réplique de façon épisomique), alors que les cancers invasifs, les lésions CIN3 et certaines lésions CIN2 présentent des niveaux d'expression E6 et E7 élevés (en raison de l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte) [29].

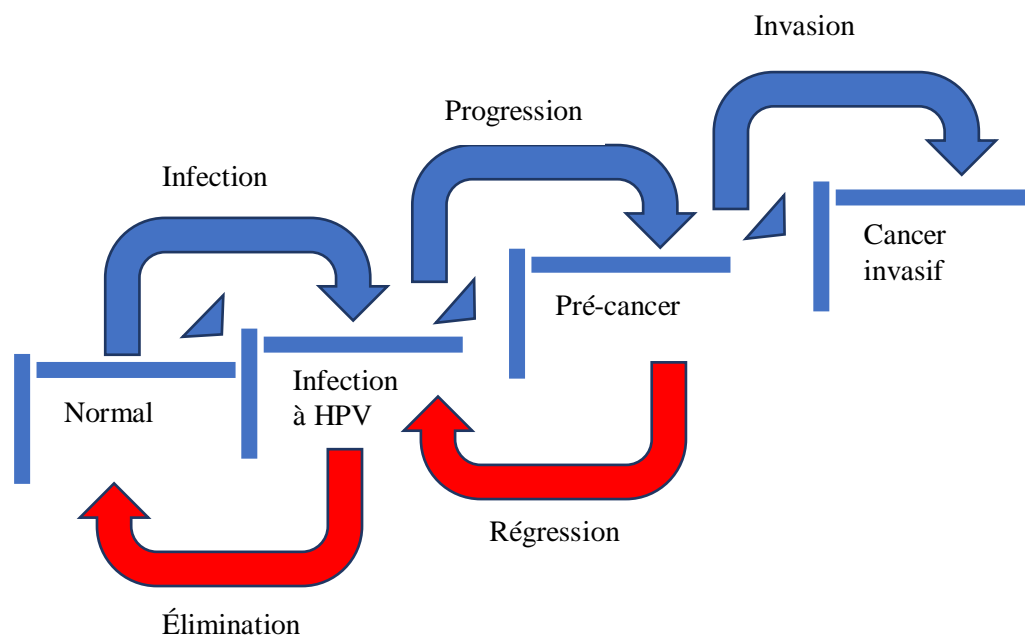


Figure 7 : Cycle d'infection à HPV.
Tirée et adaptée à partir des travaux de Mehta, S et al., [6].

La fréquence d'intégration varie entre les types d'HPV à haut risque. Par exemple, les HPV 16, 18 et 45 se retrouvent plus souvent à l'état intégré par rapport aux HPV 31 et 33. De ce fait, les lésions précancéreuses induites par les premiers types d'HPV évoluent beaucoup plus rapidement que les autres [30].

De plus, deux caractéristiques du cycle de vie du HPV contribuent indirectement à la cancérogenèse. Premièrement, la phase répliquative du HPV survient dans des cellules épithéliales différenciées, qui ne sont généralement pas impliquées dans la synthèse de l'ADN car elles sont sorties du cycle cellulaire [31]. Cela signifie que la répllication et l'assemblage de l'ADN viral ont lieu dans la cellule qui sera en différenciation terminale et mourra par des causes naturelles. En conséquence, le virus est en sommeil pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, période pendant laquelle les mécanismes de défense de l'hôte ne semblent apparemment pas être au courant de l'agent pathogène et la réponse immunitaire générée est insuffisante pour éliminer le virus, développant ainsi une infection persistante. Comme le kératinocyte

terminal est déjà programmé pour mourir, la réplication et la libération du HPV ne provoquent pas la mort cellulaire ni l'inflammation et échappent ainsi à la reconnaissance. De plus, en raison de l'absence de virémie, de lyse cellulaire, de nécrose ou de tout autre signal inflammatoire, la réponse immunitaire humorale est inadéquate [32]. Le cycle infectieux viral est confiné au compartiment intraépithélial, il n'y a donc pas de virémie ni de propagation par le sang et les lymphatiques et l'immunité cellulaire n'est donc pas activée. Mais comme ils ont besoin (HPV) de la machinerie hôte et des enzymes cellulaires pour se répliquer tout en maintenant la différenciation, ils ont besoin de l'aide des protéines E6 et E7. Cependant, toute interruption de ce processus peut entraîner l'immortalisation des cellules. Même dans ce cas, l'intégration ne fait pas partie du cycle de vie du HPV. L'intégration des génomes HPV à haut risque représente un événement remarquable associée à la progression des lésions précancéreuses vers un cancer invasif [33].

Deuxièmement, le site de réplication de l'ADN dans l'épithélium diffère selon les types d'HPV à haut risque et à faible risque. Pour l'HPV à faible risque, la réplication de l'ADN est initiée dans la population cellulaire moins différenciée où des éléments du mécanisme de réplication de l'ADN cellulaire sont toujours présents. Pour les HPV à haut risque, cette réplication survient dans des cellules plus différenciées et nécessite donc un amorçage plus puissant du mécanisme de division cellulaire [31]. Ainsi, dans une infection en transformation, les produits protéiques des gènes viraux entraînent une altération de l'expression du cycle cellulaire et des régulateurs de la réparation de l'ADN, renforçant ainsi le potentiel oncogénique de l'infection par l'immortalisation, l'instabilité génomique et la transformation maligne. Le rôle des oncoprotéines E6 et E7, décrits ci-dessous, est essentiel à la pathogenèse du HPV.

Le rôle de la protéine E6 :

La protéine E6 se lie et dégrade la protéine p53, qui est un produit du gène suppresseur de tumeur, entraînant ainsi une inhibition de l'apoptose [34]. Cette activité anti-apoptotique de E6 est d'une importance cruciale dans le développement du cancer du col utérin, puisqu'il compromet le processus de réparation des dommages de l'ADN cellulaire, conduisant à l'accumulation de mutations secondaires non contrôlées, ce qui prédispose au cancer [35]. La dégradation de p53 ou le blocage de sa fonction par E6 inhibe par conséquent la signalisation apoptotique qui détruirait la cellule infectée par l'HPV dans le cours habituel des événements. La protéine E6 est capable de perturber les voies extrinsèques et intrinsèques pour créer un environnement protecteur et prévenir la mort cellulaire. Les protéines E6 d'HPV à faible risque ne lient pas p53 à des niveaux détectables et n'ont aucun effet sur la stabilité de p53 in vitro. La protéine E6 d'HPV à haut risque, en plus de sa liaison avec p53, a une autre fonction importante pour l'immortalisation. C'est la capacité à activer l'expression de la sous-unité catalytique de la télomérase (hTERT). Ainsi, la protéine E6 est capable de favoriser le maintien du télomère, grâce à l'action de la télomérase [36].

Le rôle de la protéine E7:

La protéine E7 conduit les cellules dans la phase S à mesure qu'elle se lie et inactive la protéine du rétinoblastome (pRB), qui est une protéine suppressive de tumeur, entraînant ainsi une progression du cycle cellulaire [37]. Ceci entraîne à la synthèse accrue de l'ADN cellulaire et une prolifération cellulaire. La protéine E7 de types d'HPV à faible risque a une plus faible affinité pour la pRB. Il en résulte également une sur-régulation de l'expression de la protéine p16. Celles-ci conduisent à une prolifération cellulaire non contrôlée qui n'est plus contrôlée à la de transition G1 / S. La progression maligne survient lorsque des mutations supplémentaires sont accumulées au fil du temps, par exemple des

gènes ras ou fos. C'est aussi la raison pour laquelle le cancer du col de l'utérus survient de nombreuses années après l'infection initiale à HPV, ce qui indique que l'infection par HPV est essentielle à l'initiation du processus, mais que l'aboutissement au cancer survient uniquement lorsque les mutations du génome de l'hôte s'accumulent au fil du temps [38]. L'infection à HPV provoque la croissance cellulaire, augmentant ainsi la demande en nutriments et en oxygène. Pour y remédier, l'angiogenèse est induite par une activité accrue du facteur 1 induisant l'hypoxie (HIF-1) et de ses gènes cibles. C'est cette activité qui est responsable de la persistance de l'infection à HPV [39]. L'augmentation de la prolifération cellulaire et de l'instabilité génomique entraînent une augmentation de la quantité d'ADN endommagé qui ne peut pas être réparé, transformant ainsi les cellules en cellules malignes. Outre cette instabilité chromosomique, d'autres mécanismes potentiels de cancérogenèse sont la méthylation l'ADN virale et de l'ADN cellulaire, l'activation de la télomérase et les facteurs immunogénétiques. Les oncoprotéines E6 et E7 peuvent provoquer des réponses à la fois humorales et cellulaires. Elles peuvent donc jouer un rôle important dans la thérapeutique [40].

Le rôle supplémentaire de la protéine E5:

L'infection à HPV entraîne également la formation de cellules tétraploïdes en induisant la fusion cellulaire et l'échec de la cytokinèse, provoquant ainsi une aneuploïdie [26]. Les cellules tétraploïdes formées par accident ne peuvent pas subir une mitose normale et ne réagissent donc pas à l'apoptose induite par la p53. Cette instabilité chromosomique favorise l'intégration des génomes du HPV, ce qui conduit à la génération de transcrits de fusion viral-cellulaire et à l'expression des gènes E6-E7. Ainsi, le rôle de la fusion cellulaire induite par E5 est à un stade précoce du développement du cancer du col utérin associé à l'HPV, plutôt que du maintien de la tumeur [41].

La réponse à l'interféron endogène, qui joue un rôle important dans l'activation de l'immunité innée, est inhibée par une infection par l'HPV à haut risque. En l'absence de cela, l'immunité adaptative n'est pas non plus activée, ce qui crée efficacement un milieu tolérant aux antigènes du HPV. Il existe une diminution de l'expression des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α et TGF- β) et une augmentation de l'expression de cytokine anti-inflammatoire (IL-10) [42]. Le développement de la réponse des lymphocytes T spécifiques du HPV est également supprimé en raison de la diminution de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) I [43].

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

Alors que des séries de cas épidémiologiques ont montré que près de 100% des cas de cancer du col utérin étaient positifs au test HPV [44], seulement un petit nombre de celles ayant une infection à HPV développeront un cancer du col utérin. Le tableau 1 présente les différents facteurs de risque du HPV et du cancer du col utérin.

Tableau 3: Facteurs de risque du HPV et du cancer du col utérin [6].

Facteurs de risque du HPV	Facteurs de risque du cancer du col utérin
Âge au premier rapport sexuel < 18 ans	HPV
Partenaire sexuel multiple ou avoir un partenaire avec plusieurs partenaires	Risque élevé: types 16 et 18
Tabagisme	Risque faible: types 6 et 11
Immunosuppression due à un médicament ou à une maladie	Infection à chlamydia passée ou actuelle
	Infection à HSV-2
	Régime alimentaire pauvre en fruits et légumes
	Être en surpoids
	Tabagisme
	Utilisation de contraceptifs oraux combinés
	Trois grossesses à terme ou plus
	Première grossesse à terme avant 17 ans
	Faible revenu ou accès limité aux soins de santé
	Antécédents familiaux de cancer du col

Facteurs de risque du HPV	Facteurs de risque du cancer du col utérin
	utérin

Environ 90% des infections à HPV sont transitoires et indétectables au bout de 1 à 2 ans [45]. Les femmes qui ont des relations sexuelles précoces ou qui ont de nombreux partenaires sexuels ou un partenaire avec plusieurs partenaires sexuels courent un risque accru d'infection à HPV et le cancer du col de l'utérus. Cependant, les femmes peuvent être infectées par l'HPV même avec un seul partenaire sexuel. En fait, les infections à HPV sont fréquentes chez les femmes en bonne santé, mais ces infections causent rarement un cancer du col utérin. L'immunosuppression peut également affecter l'incidence du HPV. Les femmes séropositives pour le virus d'immunodéficience humaine (VIH) courent un risque plus élevé d'infection à HPV, car les modifications précancéreuses peuvent évoluer plus rapidement en cancer invasif. De plus, les femmes atteintes du SIDA ont un risque accru de cancer du col utérin [45].

Outre les risques associés à l'infection à HPV, le cancer du col de l'utérus peut être influencé par d'autres facteurs de risque [45]. Les femmes qui prennent des médicaments immunosuppresseurs ont également un risque plus élevé de développer un cancer du col de l'utérus. L'infection à chlamydia a été associée à un risque plus élevé de cancer du col de l'utérus chez les femmes dont les tests sanguins montrent des signes d'infection à chlamydia passée ou actuelle (par rapport aux femmes dont les résultats des tests sont normaux). Malheureusement, l'infection à chlamydia ne produit aucun symptôme; par conséquent, les femmes peuvent ne pas savoir qu'elles sont infectées à moins de subir un test de dépistage de la chlamydia lors d'un examen pelvien [45]. L'infection par le virus de l'herpès simplex 2 peut être associée à une inflammation chronique et à des modifications micro-ulcérations de l'épithélium

cervical qui jouent un rôle important dans l'initiation et la progression du cancer [46].

Les facteurs généraux de mode de vie ont été considérés comme des liens faibles avec le cancer du col de l'utérus, notamment un régime alimentaire pauvre en fruits et légumes et le surpoids. Les femmes qui fument des cigarettes sont deux fois plus susceptibles de développer le cancer du col de l'utérus que les non-fumeuses [47]. Des produits chimiques cancérigènes et des sous-produits du tabac dans les cigarettes ont été découverts dans la muqueuse cervicale de femmes qui fument [47]. Ces substances endommagent l'ADN des cellules cervicales. L'utilisation à long terme de contraceptifs oraux combinés (COC) a été associée à un risque accru de cancer du col utérin; cependant, le risque diminue après l'arrêt des COC. Dans une étude, le risque de cancer du col utérin a été doublé chez les femmes prenant des COC plus de 5 ans, mais le risque est revenu à la normale 10 ans après l'arrêt des COC [48].

Les femmes ayant trois grossesses à terme ou plus ont un risque accru de développer un cancer du col utérin. La raison en est inconnue [48]. En outre, lorsqu'une femme a sa première grossesse à terme avant 17 ans, elle a presque deux fois plus de risque de développer le cancer du col de l'utérus par rapport aux femmes qui ont attendu d'être enceintes jusqu'à après 25 ans d'âge [48]. L'utilisation de diéthylstilbestrol (DES) chez les mères a été liée au cancer chez leurs filles, un adénocarcinome à cellules claires du vagin plus que le col utérin. Cependant, le risque est extrêmement faible: seulement environ une femme sur 1 000 dont la mère a pris du DES pendant la grossesse développe un cancer, ce qui signifie qu'environ 99,9% de leurs filles ne développent pas ces cancers [48]. Avoir des antécédents familiaux de cancer du col utérin peut augmenter le risque de deux à trois fois de développer le cancer du col utérin par rapport à celles sans antécédents familiaux [48]. Certains chercheurs soupçonnent une partie de la tendance familiale d'être causée par une maladie héréditaire qui empêche

certaines femmes de lutter contre l'infection à HPV comparées aux autres [48]. Enfin, la pauvreté a été liée au cancer du col utérin. Les femmes à faible revenu ou ayant un accès limité aux soins de santé ne peuvent être ni dépistées ni traitées pour les cancers du col de l'utérus et les lésions précancéreuses [48].

3.2.3. Lésions précancéreuses du col utérin :

3.2.3.1. Évolution de la terminologie des lésions précurseurs épidermoïdes cervicales :

La terminologie utilisée pour la classification histopathologique des lésions précurseurs malpighiennes du col utérin a évolué au cours du siècle dernier, principalement à cause d'une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de l'infection à HPV et secondairement du fait de l'évolution des options de prise en charge. Sur le plan historique, les termes carcinome de surface, carcinome intraépithélial et carcinome in situ (CIS) étaient été utilisés pour décrire les lésions précancéreuses dans lesquelles les cellules semblaient malignes mais ne pénétraient pas dans le stroma. La terminologie de deux niveaux du CIS et non-CIS signifiait l'hystérectomie pour les femmes atteintes de CIS et absence de traitement pour ces derniers groupes. Des études menées par Reagan, Hicks [49], Seidemann [50] et d'autres chercheurs ont montré que certaines de ces lésions de surface du col utérin, bien qu'elles aient des cellules anormales, elles ne sont pas aussi agressives que le CIS et présentent un risque moins élevé de progression vers un cancer invasif. Ces lésions ont été appelées de différentes manières: anaplasie, hyperplasie de cellule basale et hyperplasie atypique. Reagan et al., ont proposé le terme «dysplasie» en 1953 [50] et l'ont qualifié de légère, modérée ou sévère en fonction du degré de différenciation épithéliale malpighienne par rapport au CIS, donnant lieu à un système à quatre niveaux de lésions précancéreuses. Sur la base de ce système, les femmes atteintes du CIS subissaient une hystérectomie, tandis que les patientes atteintes de «dysplasie sévère» subissaient à une conisation à froid.

La recherche clé de Richart en 1969 [51] a établi que les modifications morphologiques sous forme de dysplasie légère au cancer du col utérin représentaient un continuum de la maladie et qu'il n'existait aucune preuve

objective permettant de séparer la dysplasie sévère du CIS. Ceci a conduit à la proposition de la terminologie de néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) comme suit: CIN1 pour dysplasie légère, CIN2 pour dysplasie modérée et CIN3 pour dysplasie sévère. En raison du continuum de maladie proposé pour toutes les lésions; les CIN1 et CIN2 étaient traités par les techniques de destruction local (laser, CO₂, etc.) et les CIN3 par hystérectomie.

Les travaux de zur Hausen [52] et de ses collègues en 1976 ont émis une hypothèse sur le rôle du HPV dans le cancer du col utérin avec l'identification des types HPV16 et HPV18 dans les cancers du col utérin en 1983-1984. Une meilleure compréhension de la biologie du HPV a conduit à une reconnaissance croissante du fait que la CIN1 était une lésion plus indolente, alors que la CIN2 était au seuil d'action avec la CIN3. Sur cette base, les lésions étaient considérées biologiquement comme «lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade» (LIEBG, incluant CIN1 / dysplasie légère) et «lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade» (LIEHG, comprenant CIN2 / dysplasie modérée et CIN3 / dysplasie sévère). La découverte d'une signification biologique à deux niveaux des lésions cervicales a coïncidé avec l'adoption par le Congrès américain des modifications apportées aux essais cliniques en laboratoire (CLIA) en 1988.

Le système Bethesda (TBS : terminology Bethesda system) [53] pour le rapportage des résultats cytologiques était un sous-produit de l'amendement de CLIA en 1988. La terminologie TBS a adopté la terminologie «LIEBG» et «LIEHG» pour rapporter les lésions précancéreuses du col utérin, ainsi que l'utilisation des termes «négatif pour lésions intraépithéliales malpighiennes et cancer (NILM)» et son terme le plus controversé «cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASCUS)», pour des lésions indéterminées morphologiquement (Figure n°8).

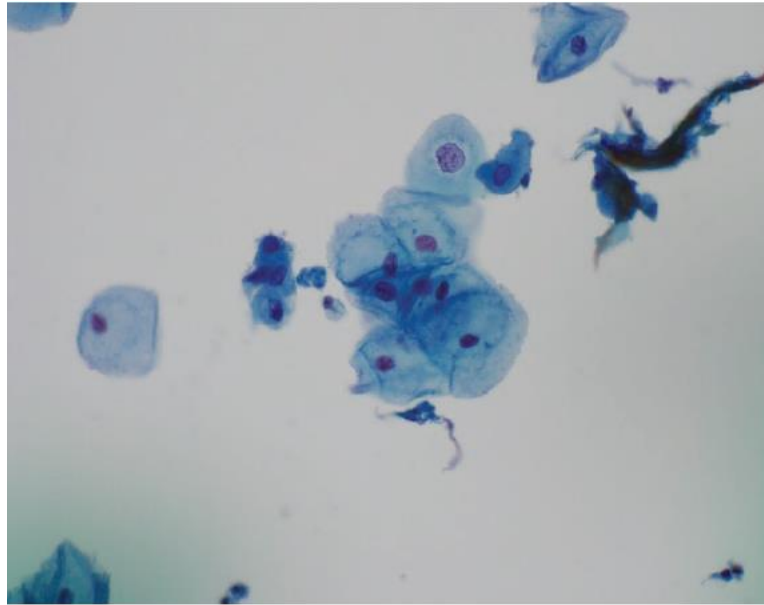


Figure 8 : Représentation schématique d'un frottis à ASCUS.

Noter une cellule unique dans le groupe présente un léger agrandissement nucléaire et une irrégularité, ainsi qu'une clarification cytoplasmique, compatible avec une cellule malpighienne atypique de signification indéterminée. Cette cellule, en elle-même, ne permet pas de diagnostiquer une lésion liée à une infection à HPV (coloration de Pap, frottis ThinPrep, grossissement de 600 X) [6].

Dans les années 1990 et au début des années 2000, malgré l'utilisation de la terminologie LIEBG et LIEHG pour le rapportage de cytologie cervicale, le système à trois niveaux de CIN1, CIN2 et CIN3 demeurait utilisé pour le rapportage de biopsie cervicale, de conisation et de LEEP (loop electrosurgical excision procedure pour électro-résection à l'anse diathermique). Cette utilisation discordante de la terminologie par les lignes directrices consensuelles des pathologistes était la conséquence de l'utilisation d'une terminologie à trois niveaux pour la prise en charge clinique par la société américaine de colposcopie et pathologie cervicale (ASCCP) : la prise en charge par expectative était préconisée pour les CIN1, et la résection en salle de consultation par conisation au bistouri froid ou LEEP était conseillée pour les CIN2 et CIN3. Comme il est maintenant bien reconnu que l'HPV est associé aux lésions intraépithéliales et à des cancers invasifs dans toute la région anogénitale et chez les deux sexes, un groupe de travail appelé « Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) Project » a été coparrainé par le Collège américain des pathologistes (CAP : College of American Pathologists) et l'ASCCP afin d'unifier la terminologie

entre la cytologie et l'histologie. Les recommandations de la terminologie LAST de 2012 [54] ont unifié la terminologie de tous les sites anogénitaux inférieurs et ont créé un système de nomenclature reflétant les connaissances actuelles de la biologie du HPV et l'utilisation actuelle des biomarqueurs du HPV, afin de faciliter la communication claire pour la prise en charge de ces lésions, à travers différentes spécialités médicales. Selon les recommandations LAST:

- La nomenclature à deux niveaux est recommandée pour les proliférations malpighiennes non invasives du tractus anogénital inférieur associées au HPV.
- La terminologie recommandée pour les lésions malpighiennes associées au HPV est la LIEBG et la LIEHG, qui peuvent éventuellement être classées dans la sous-catégorie –IN.
- Le –IN fait référence à la néoplasie intraépithéliale. Pour une localisation spécifique, le terme complet approprié, tel que CIN (col utérin), VaIN (vagin) et VIN (vulve) doit être utilisé.
-

3.2.3.2. Morphologie des lésions intraépithéliales malpighiennes :

L'examen cytologique des frottis est la principale méthode de reconnaissance des lésions LIE, suivi d'un examen histopathologique des tissus basé sur les recommandations de l'ASCCP. Ici, nous utilisons le système à deux niveaux et la terminologie la plus récente de LIEBG et LIEHG pour décrire les modifications morphologiques associées à ces lésions. Les aspects cytologiques de ces lésions sont abordés en premier, suivis de leurs aspects histologiques.

❖ Diagnostic cytologique des LIEBG et LIEHG :

Le système Bethesda de cytologie cervicale fournit des critères pour le diagnostic de différentes catégories en commençant par NILM, ASCUS,

LIEBG, LIEHG pour cytologie en phase liquide (comme ThinPrep et SurePath) et la cytologie conventionnelle.

Les critères cytologiques utilisés pour le diagnostic de LIEBG (Figure n°9) comprennent:

- Agrandissement des cellules superficielles avec bords distincts; cellules isolées ou en groupe.
- Agrandissement du noyau des cellules malpighiennes avec au moins 3 × agrandissement nucléaire par rapport aux noyaux de cellules intermédiaires de base; le rapport nucléaire / cytoplasmique n'est que légèrement augmenté.
- Vacuolisation cytoplasmique périnucléaire (appelée modification koilocytaire), caractérisée par une nette délimitation à partir d'un cytoplasme dense et périphérique orangeophile, en présence de modifications nucléaires appropriées.
- Les noyaux ont tendance à présenter une hyperchromasie et une légère irrégularité (apparence de raisin) et présentent souvent une binucléation.

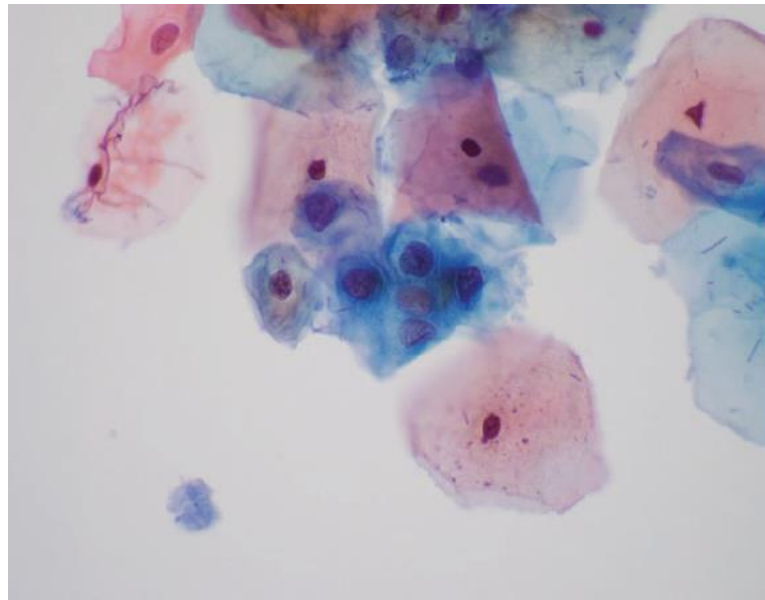


Figure 9 : Exemple classique de diagnostic de modification koilocytaire d'une lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade.

Les cellules superficielles présentent une hyperchromasie nucléaire, une irrégularité et un élargissement. Le cytoplasme montre un halo périnucléaire clairement délimité (coloration par frottis, frottis ThinPrep, grossissement 600 X) [6].

- La chromatine est grossièrement granuleuse à opaque dense et les nucléoles sont soit absentes, soit petites et peu visibles. Contrairement à la LIEBG, les modifications cytologiques de la LIEHG se manifestent davantage dans les cellules intermédiaires et de type basal, qui ont un aspect cytoplasmique semblable à celui des cellules malpighiennes «métaplasiques». Les critères de diagnostic de LIEHG (Figure n°10) sont:
 - Les cellules uniques affectées sont présentes plus souvent que dans la LIEBG et, lorsqu'elles sont présentes en grappes, elles ont tendance à avoir une apparence syncytiale avec des bordures mal définies.
 - L'hyperchromasie nucléaire avec une variation de la taille et de la forme du noyau, une hypertrophie nucléaire marquée et des rapports nucléo-cytoplasmiques élevés.
 - Les irrégularités nucléaires sont marquées et les sillons sont fréquents. Les membranes nucléaires sont plus épaisses et prononcées.
 - La chromatine est plus fine et uniformément distribuée. Comme pour les LIEBG, les nucléoles sont encore rares.
 - Le cytoplasme kératinisé dans les lésions LIEHG est également rare; et, le cas échéant, le diagnostic différentiel concerne le carcinome épidermoïde, en particulier la nécrose.

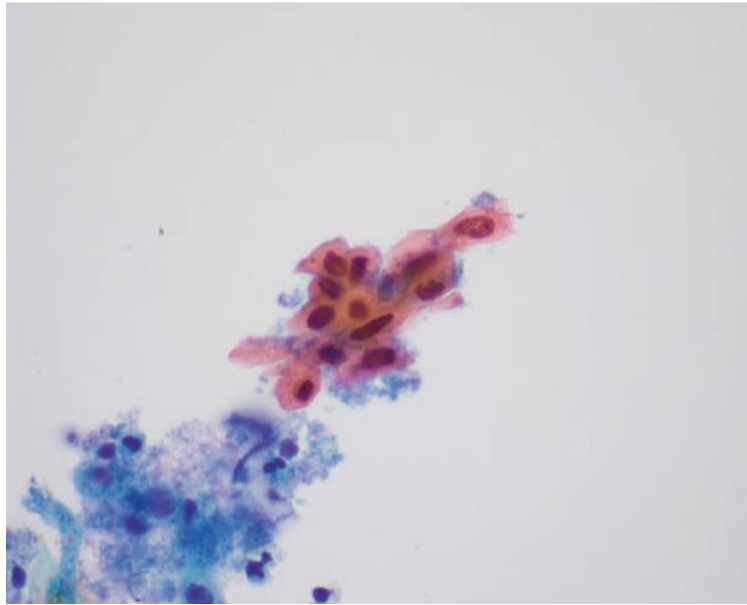


Figure 10 : Exemple classique de diagnostic d'une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade.

Par rapport aux cellules de LIEBG (voir Figure n°9), notez que les cellules LIEHG présentent une variation marquée de la taille des noyaux individuels et des membranes nucléaires épaissies (coloration de Pap, frottis ThinPrep, grossissement de 600X) [6].

❖ Résultats histologiques des lésions intraépithéliales malpighiennes :

Comme discuté en détail ailleurs dans ce document, les patientes avec un diagnostic cytologique de LIEBG, selon l'âge, peuvent subir un co-test de dépistage du HPV et / ou une biopsie guidée par colposcopie du col. Habituellement, d'un autre côté, les patientes ayant une LIEHG en cytologie bénéficient presque toujours d'une colposcopie suivie d'une biopsie ou LEEP ou d'une conisation. Le but de la biopsie est soit de confirmer le diagnostic cytologique, soit de trouver un composant plus inquiétant afin que la prise en charge définitive puisse être effectuée à temps. Comme indiqué précédemment, les modifications sont généralement d'abord et souvent mieux vus au niveau de la limite fonctionnelle de l'épithélium endocervical et malpighien, la muqueuse dite «zone de transformation». Les cellules de la zone de transformation normale présentent une prolifération de la couche immature / basale et une différenciation malpighienne précoce, mais pas de kératinisation / épidermisation.

Les lésions LIEBG (CIN1) sont généralement plates; cependant, ils sont moins souvent exophytiques (condylomes) ou papillaires. Les principaux critères histologiques de diagnostic sont l'agrandissement nucléaire important dans les cellules superficielles, à au moins trois fois plus grand que la taille normale du noyau. La transition de l'épithélium normal au LIEBG est généralement discrète. Comme indiqué précédemment, les cellules peuvent présenter une binucléation et / ou une multinucléation, et au moins deux de ces cellules [55] sont nécessaires pour un diagnostic convaincant. La parakératose peut être présente mais elle n'est pas nécessaire pour le diagnostic. Les couches basales sont normales et ne présentent pas d'aspects dysplasiques dans LIEBG. Lorsque les aspects épithéliaux de surface de LIEBG coexistent avec une perte de polarité, la présence de mitoses anormales ou un taux de mitose élevé et une atypie au-delà des couches parabasales, le diagnostic de LIEHG et plus particulièrement de CIN2 doit être évoqué. Les cellules dans la CIN2 présentent une koilocytose épithéliale de surface ou une kératinisation anormale et / ou des noyaux bizarres; au contraire, une absence totale de maturité caractérise une CIN3 (LIEHG). Dans les lésions CIN3, l'hyperchromasie nucléaire concerne toute l'épaisseur de l'épithélium, avec une maturation superficielle minime ou inexistante et des noyaux irrégulièrement espacés. Les mitoses, à la fois typiques et atypiques, peuvent être observées dans n'importe quelle couche de l'épithélium malpighien.

❖ **Carcinome épidermoïde :**

- Représente 80% des cas de cancer cervical.
- Les plus communs
 - Kératinisation
 - Non kératinisant - grosse cellule / petite cellule. Les grandes cellules non kératinisantes ont un caractère malpighien avec

stratification cellulaire et ponts intercellulaires, mais aucune perle de kératine n'est présente.

- Variantes:
 - Verruqueux: exophytique et localement invasif, il peut récidiver après excision et radiothérapie. Il montre une cytologie avec des processus bulbeux et une berge profonde de poussée.
 - Verruqueux: koilocytose de surface et une marge profonde invasive.
 - Cellule fusiforme: analogue du tractus aérodigestif supérieur avec fibroplasie des cellules tumorales (carcinome sarcomatoïde).
 - Papillaire: deux types de néoplasme papillaire avec CIN, comme l'épithélium malpighien dysplasique /in situ, ou l'épithélium de type cellulaire squamo-transitionnelle. Cette dernière survient chez les femmes ménopausées et est associée à des récurrences tardives et à des métastases (25%). L'invasion à la base peut être superficielle ou associée à un carcinome épidermoïde plus habituel.
 - Basaloïde: tumeur agressive comprenant des nids de cellules basaloïdes avec palissade périphérique et kératinisation ou nécrose centrale.
 - Lympho-épithélium comme: marge circonscrite, infiltrat lymphocytaire, grandes cellules uniformes avec un nucléole proéminent. Il peut avoir un meilleur pronostic et est radiosensible. ± EBV (virus d'Epstein Barr) positif.

3.2.3.3. Morphologie des lésions intraépithéliales glandulaires :

L'adénocarcinome endocervical in situ (AIS) est une contrepartie glandulaire précancéreuse liée au HPV à haut risque de la LIEHG. La plupart des cas d'AIS sont associés à HPV18 suivi de HPV16. Malgré la continuité de

l'épithélium glandulaire de l'endocol avec l'épithélium malpighien de l'exocol, dans la zone de transformation, les AIS sont moins fréquents que la LIEHG. Cependant, la plupart des cas d'AIS ont tendance à coexister la LIE [6]. Les critères cytologiques pour le diagnostic de l'AIS (Figure n°11), comme détaillés dans le système de notification Bethesda de la cytologie cervicale, comprennent:

- ❖ Feuilles, grappes ou bandes de cellules glandulaires avec surpopulation et chevauchement nucléaires.
- ❖ Élongation nucléaire, stratification et variation de taille.
- ❖ Noyaux hyperchromatiques avec chromatine granulaire répartie uniformément.
- ❖ Présence des mitoses et/ou apoptose.
- ❖ Nucléoles peu visibles à absentes.
- ❖ Absence de diathèse tumorale (nécrose tumorale).

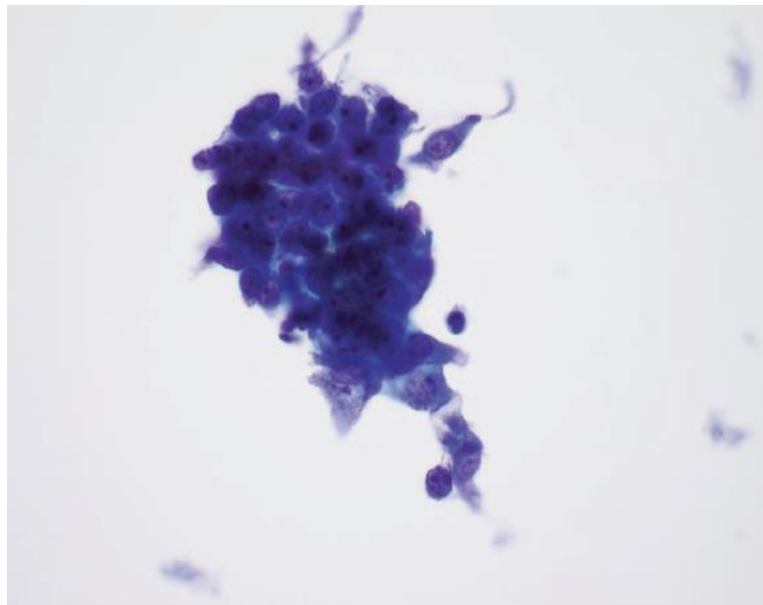


Figure 11 : Adénocarcinome endocervical in situ.

Avec un groupe de cellules hyperchromatiques qui montre un encombrement nucléaire. À la périphérie des grappes, on remarque des cellules individuelles présentant des rapports de "plumage" et de rapports nucléaire / cytoplasmique élevés (coloration de Pap, frottis ThinPrep, grossissement 600 ×) [6].

Il est à noter que dans les lésions glandulaires, lors de l'examen cytologique, la présence de nucléoles proéminents (Figure n°12) et / ou une diathèse doivent invoquer la considération d'un adénocarcinome invasif. Un

adénocarcinome invasif bien différencié peut être dépourvu à la fois de nucléole et de diathèse et constitue un diagnostic différentiel de l'AIS sur la cytologie et l'histologie [6].

Histologiquement, les AIS peuvent impliquer l'épithélium d'un groupe de glandes ou d'une seule glande, en totalité ou par plages. Son diagnostic repose sur l'architecture glandulaire préservée et sur l'élargissement des noyaux hyperchromatiques, stratifiés avec un fort taux mitotique et apoptotique. Le cytoplasme peut être pauvre en glaire à abondant et basophile ou éosinophile. La présence de complexité glandulaire et / ou de desmoplasie, des aspects analogues à l'AIS dans les glandes profondes et / ou une atypie nucléaire marquée même dans les glandes superficielles, devrait invoquer la considération d'un adénocarcinome invasif. Il s'agit là d'une distinction importante à faire. Dans les cas difficiles, l'examen par plusieurs pathologistes et / ou la consultation d'un pathologiste expert en gynécologie devraient être envisagés. Comparativement au risque de carcinome épidermoïde dans la LIEHG, les AIS ont un risque plus élevé de se transformer en adénocarcinome invasif, qui, lorsqu'il est associé à un carcinome épidermoïde, présente un risque plus élevé d'atteinte ganglionnaire [6].

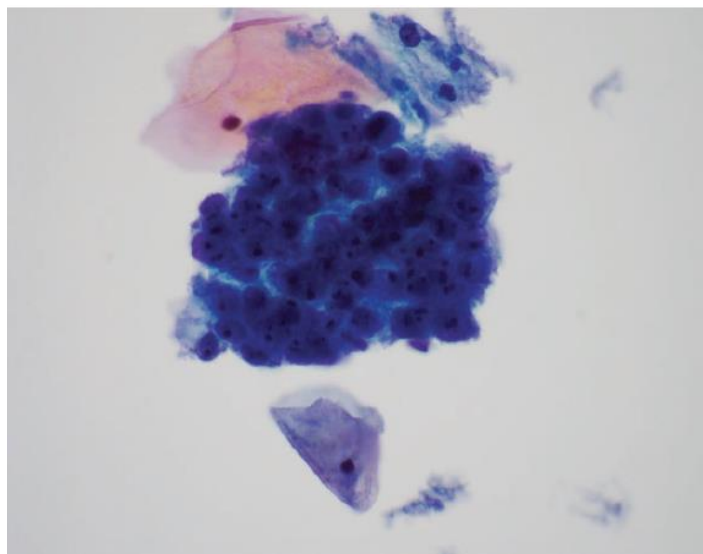


Figure 12 : Adénocarcinome invasive.

Dans ce groupe, comparé à celui de la Figure 11, les noyaux ont des nucléoles proéminents, et la taille des nucléoles varie. Certaines cellules ont plus d'un nucléole. Ces aspects suggèrent davantage un adénocarcinome invasif que l'AIS (coloration au frottis, frottis ThinPrep, grossissement 600 ×) [6].

3.2.3.4. Lésion intraépithéliale stratifiée produisant de la mucine :

Il s'agit de lésions peu communes que l'on pense provenir des cellules de réserve situées dans la zone de transformation. La terminologie actuelle de Bethesda pour le rapportage cytologique ne reconnaît pas les lésions intraépithéliales produisant de la mucine (SMILE : Stratified Mucin-Producing Intraepithelial Lesion) en tant que catégorie de diagnostic, étant donné qu'il serait difficile de diagnostiquer une lésion sur le plan cytologique et que ses aspects histologiques ressemblent à celles de LIEHG. Les SMILE ont des cellules immatures stratifiées qui présentent des mucosités intra-cytoplasmiques ou des vacuoles cytoplasmiques. Ces cellules mucineuses se trouvent généralement dans les couches moyenne à inférieure de l'épithélium. La formation de glande de type AIS n'est pas identifiée dans SMILE. La plupart des cas présentant des lésions de type SMILE ont une LIEHG ou un AIS co-existants, ou les deux.

3.2.3.5. Diagnostics différentiels:

Outre l'extension de la CIN dans les glandes endocervicales et l'imitation de l'invasion, les autres diagnostics différentiels significatifs de lésions intraépithéliales malpighiennes cervicales comprennent l'atypie par radiation, la réparation immature, l'atrophie, la métaplasie immature, l'atypie associée au polype et l'atypie associée à la grossesse. Les diagnostics différentiels des AIS comprennent une métaplasie tubaire ou endométrioïde, une atypie des glandes endocervicales réactives, des réactions de type Arias-Stella, etc. Bien que la LIEBG, la LIEHG et l'AIS puissent être distingués l'un de l'autre et de la plupart des cas, les études additionnelles sont utiles et nécessaire chez les autres. Des études ont également montré que le recours systématique à des études

auxiliaires réduisait le taux de discordances cyto-histologiques majeures et était associé à un taux plus élevé de diagnostics de LIEHG (CIN2 +) et à des ratios CIN1 / CIN2 + plus faibles. Pour comprendre les tests additionnels du HPV, il est essentiel comprendre les types d'HPV et leur cycle de vie.

3.3. Prévention du cancer du col utérin:

3.3.1.1. Programme de prévention du cancer du col utérin :

❖ Définition de la population cible, la fréquence du dépistage et la couverture de la population :

Le groupe d'âge cible pour le dépistage du cancer du col utérin et la fréquence du dépistage devraient être basés sur une estimation raisonnable des capacités et des ressources disponibles pour le programme. Dans les pays à faibles ou moyens revenus, l'utilisation des ressources limitées devrait être planifiée de manière à procurer des avantages au plus grand nombre possible de femmes exposées au risque de développer la maladie. Le dépistage du cancer du col utérin devrait commencer à l'âge de 30 ans dans le cadre de programmes aux ressources limitées, car cette maladie est rare avant l'âge de 30 ans et le dépistage chez les femmes plus jeunes permet de détecter de nombreuses lésions de bas grade qui ne progressent jamais vers un cancer.

L'OMS recommande le dépistage à partir de 30 ans, avec une couverture de dépistage de la population chez les femmes âgées de 30 à 49 ans [11, 56]. La meilleure utilisation des ressources est possible si le dépistage est limité au groupe d'âge avec une possibilité maximale de détecter les lésions précancéreuses de haut grade (CIN 2 et 3), laquelle est entre 30 à 49 ans. Certains pays peuvent adopter des variantes en fonction de l'attitude et de la volonté politique du gouvernement, du point de vue des parties prenantes, de la situation économique, des allocations budgétaires, etc.

Le dépistage devrait être effectué tous les 5 ans. Tous les efforts doivent être déployés pour atteindre une couverture élevée de la population cible. Pour les femmes avec test positif à l'IVA ou cytologie, l'intervalle pour répéter le dépistage doit être tous les 3 à 5 ans. Cependant, en cas de test HPV, les femmes dont les résultats sont négatifs devraient subir un nouveau dépistage après un intervalle minimum de 5 ans. Chez les femmes séropositives ou dont le statut VIH est inconnu dans les zones où l'infection par le VIH est endémique, l'intervalle de dépistage devrait être plus fréquent [56].

Un dépistage trop fréquent des femmes, par exemple tous les ans ou tous les deux ans, pèse lourdement sur la main-d'œuvre limitée et les ressources financières des pays à faibles ressources. Le dépistage fréquent n'ajoute aucun avantage supplémentaire au dépistage triennal ou quinquennal. Il a été estimé que le dépistage des femmes avec l'IVA, même deux fois dans leur vie, est très rentable. Dans les pays à ressources limitées, la couverture adéquate (plus de 70%) des femmes ciblées détermine le succès du programme de dépistage plutôt qu'un dépistage trop fréquent.

❖ **Structures réalisant le dépistage :**

Le programme de dépistage du cancer du col utérin dans les pays à faibles ressources devrait être intégré au système gouvernemental de prestation de soins de santé existant. Ceci est convenable et rentable. Pour des raisons pratiques et pour assurer une meilleure compliance, les tests de dépistage doivent être effectués près du domicile des femmes. Les établissements de soins de santé primaires et secondaires sont les mieux adaptés à cette fin. Toutefois, si les centres de santé sont trop éloignés d'une localité donnée ou situés dans des zones difficiles à atteindre, des cliniques mobiles (camps de dépistage) peuvent être installées à titre temporaire dans un endroit approprié du village.

❖ **Renforcement des capacités des prestataires de tests :**

Les infirmières, les travailleuses de la santé et d'autres membres du personnel paramédical ou les médecins des soins de santé primaires et secondaires peuvent effectuer le test de dépistage. Ils ont besoin de formation et de certification avant de commencer la procédure. Un élément essentiel est le développement d'une infrastructure solide de mise en œuvre du dépistage. Un nombre suffisant de personnel qualifié pour la prestation de services devrait être mis au point à tous les niveaux du système de soins de santé afin d'obtenir une couverture optimale en dépistage. Une formation axée sur les compétences pour les prestataires de services dans les centres de formation désignés devrait être assurée par des personnes-ressources et du matériel de formation appropriés. Une formation de qualité avec un suivi approprié après la formation devrait être assurée. Seulement les prestataires certifiés devraient effectuer les tests. Après la formation, les prestataires de services doivent être supervisés jusqu'à ce qu'ils atteignent un niveau de compétence satisfaisant. Tous les prestataires de tests devraient recevoir une brève formation de recyclage, d'abord tous les ans, puis tous les deux ans.

❖ **Assurer la prise en charge des femmes avec un test de dépistage positif :**

Toutes les femmes dont le dépistage est positif devraient bénéficier de conseils adéquats, d'une évaluation approfondie et d'un traitement dans des établissements appropriés. Dans les pays à faibles ressources, les équipements d'évaluation et de traitement (colposcope, équipement électrochirurgical, équipement de cryothérapie, thermocoagulateur) et les experts formés (colposcopistes, gynécologues) sont moins disponibles. Par conséquent, la stratégie de «dépister et traiter» et de «voir et traiter» est introduite comme approche alternative de la prise en charge. Les femmes devraient avoir

facilement accès aux services de traitement pour assurer une compliance élevée. Dans les contextes à faibles ressources, une approche nécessitant moins de visites devrait être adoptée pour améliorer la compliance des cas positifs. Ils peuvent être pris en charge lors de la première visite avec ou sans évaluation par rapport colposcopie / histopathologie. Cependant, les cas sélectionnés doivent être référés aux cliniques de colposcopie / établissements de santé de niveau supérieur (niveaux secondaire et tertiaire) où une évaluation approfondie et une prise en charge peuvent être effectuées.

❖ **Protocole de dépister et traiter :**

Le but du «protocole dépister et traiter» est de lier le test de dépistage à un traitement approprié des lésions précancéreuses avec moins d'effets indésirables. Cependant, les femmes qui ne sont pas éligibles pour recevoir un traitement dans l'établissement respectif doivent être dirigées vers des centres de niveau supérieur. L'OMS mentionne la cryothérapie comme méthode de traitement privilégiée dans le protocole «dépister et traiter». L'algorithme de l'OMS pour la stratégie de dépister et traiter au niveau du programme est présenté à la Figure n°22. À l'aide de ce graphique, les responsables de programme et les décideurs peuvent déterminer la meilleure option pour le dépistage et le traitement, en fonction du pays. La cryothérapie a moins d'effets secondaires et le personnel infirmier / paramédical peuvent effectuer la procédure au niveau inférieur du système de soins de santé [11]. Cependant, lorsque les femmes ne sont pas éligibles pour la cryothérapie, la procédure de résection électro-chirurgicale à l'anse (loop electrosurgical excision proced (LEEP) en anglais) est la méthode de traitement préférée.

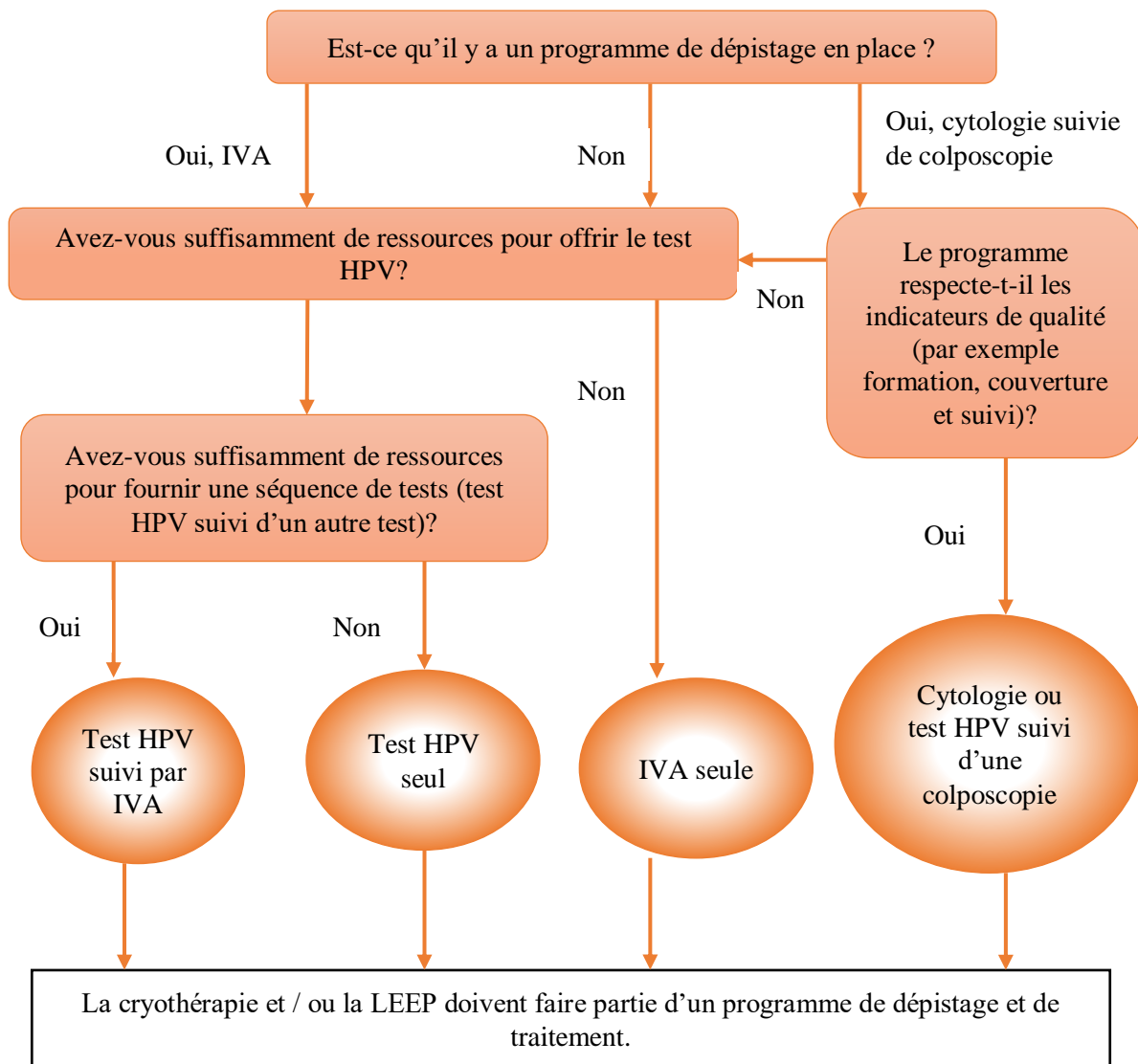


Figure 13 : Organigramme de prise de décision pour les gestionnaires de programme
Tirée et adaptée de WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention [11].

Toutes les femmes positives pour l'HPV doivent être traitées, et l'IVA doit être utilisée pour déterminer l'éligibilité au traitement par cryothérapie ou LEEP [11]. Un projet pilote sur «la prévention du cancer du col utérin utilisant l'IVA pour le dépistage et le traitement par cryothérapie» impliquait sept sites dans six pays africains (Madagascar, Malawi, Nigéria, Ouganda, République-Unie de Tanzanie et Zambie), de 2005 à 2009, a rapporté que l'approche «dépister et traiter» peut-être introduite dans les services de santé reproductive existants dans les pays à faibles ressources. Le dépistage des lésions

précancéreuses par IVA et le traitement par cryothérapie ont été bien acceptés par les femmes et ont été intégrés aux services de prévention du cancer du col utérin dans les services de santé reproductive existants dans ces pays [57]. Cependant, bien que la cryothérapie soit la principale option de traitement pour de nombreux pays, l'approvisionnement en gaz nécessaire à la congélation constitue un obstacle important, la qualité médiocre du dioxyde de carbone endommage également les équipements. Pour surmonter à ces obstacles, différents pays aux ressources limitées tentent d'adopter l'utilisation du thermocoagulateur pour traiter la CIN. La thermo-coagulation est une technique sûre, simple et efficace pour traiter des lésions CIN sélectionnées de n'importe quel grade. Elle peut être utilisée dans l'approche de « dépister et traiter » en une seule visite et l'approche de « voir et traiter » dans la prise en charge des CIN dans le programme de lutte contre le cancer du col utérin [58].

Le test séquentiel avec IVA et IVL est la méthode de dépistage la plus réalisable pour le dépistage du cancer du col utérin chez les femmes infectées par le VIH dans les pays à faibles ressources. Lorsque le test HPV devient réalisable et abordable, le test HPV suivi de l'IVA / IVL peut être envisagé [59].

❖ **Protocole de voir et traiter :**

Dans les pays à faibles ou moyens revenus, où les structures sont disponibles, les femmes dont le dépistage est positif peuvent être évaluées plus en détail selon le « protocole de voir et traiter » et les cas de maladie peuvent être traités au cours de la même visite pour une meilleure compliance au traitement. Les femmes dont le résultat d'IVA est négatif, HPV négatif ou frottis positif peuvent faire l'objet d'un examen approfondi utilisant la colposcopie en ajoutant une deuxième visite à un système de référence de niveau supérieur où la colposcopie est réalisable. Les femmes suspectées d'avoir une CIN de haut grade sur la colposcopie peuvent être traitées lors de la même visite sans confirmation

histopathologique de la maladie. Cette stratégie s'appelle l'approche de «voir-et-traiter» ou aussi «colposcopie-et-traiter». L'approche «voir et traiter» est pratique pour la femme; cela réduit son anxiété, améliore la compliance au traitement et est rentable pour le programme. La LEEP a été utilisée comme modalité de traitement pour de tels protocoles. Un grand essai randomisé de dépistage populationnel dans le district d'Osmanabad dans le Maharashtra, en Inde, a été réalisé entre 2000 et 2004. L'étude a confirmé qu'une approche de «voir et traiter» utilisant la cryothérapie par les infirmières était acceptable pour les femmes, qu'elle était sans danger et qu'elle garantissait une participation satisfaisante des femmes positives pour le dépistage et une meilleure adhésion au traitement [60-62]. Un autre essai randomisé mené en Inde a montré une réduction significative de la mortalité par cancer du col utérin après un seul cycle de dépistage avec le test HPV ou le dépistage par l'IVA [62].

Au Bangladesh, le gouvernement a adopté une approche de «voir et traiter» combinant l'IVA avec colposcopie et LEEP depuis 2010 pour améliorer l'observance du traitement [63]. Le programme utilise également la thermocoagulation dans le cadre de protocoles «voir et traiter» dans des centres sélectionnés. Les données regroupées de cinq sites en Asie et en Amérique du Sud concernant des femmes traitées pour CIN par thermocoagulation de 2010 à 2015 et suivies dans les 6 à 12 mois après le traitement ont montré que la guérison après traitement par thermocoagulation était de 88% (475/543) pour les lésions CIN1, 83% (113/137) pour CIN 2 et 83% (79/95) pour CIN 3. Aucun effet indésirable grave ou complication n'avait été observé pendant la période de suivi. La thermocoagulation était efficace, sûre et acceptée dans le traitement des femmes diagnostiquées avec une CIN et peut être utilisée dans l'approche à une visite «dépister et traiter» ou «voir et traiter» dans la prise en charge de la CIN dans le programme de lutte contre le cancer du col utérin [58]. Les principaux avantages sont un temps de traitement plus court, l'accès facile à

l'équipement sur le terrain, l'accès plus facile à électricité qu'au gaz pour la cryothérapie, est moins bruyant et produit moins de fumée, et une anesthésie générale n'est pas nécessaire.

❖ **Suivi post-traitement:**

Les femmes traitées devraient faire l'objet d'un dépistage après un traitement au bout d'un an afin de garantir l'efficacité du traitement [11]. Le suivi des patientes traitées peut être poursuivi à tous les niveaux des structures par les méthodes disponibles. Les tests à l'IVA, colposcopie ou ADN HPV peuvent être utilisés pendant le suivi sur une base annuelle pendant 3 ans. Les femmes testées négatives au cours de trois cycles consécutifs doivent être soumises au protocole de dépistage de routine applicable à la population normale.

❖ **Archivage et gestion des données :**

La maintenance des rapports, le stockage des données relatives aux différentes composantes du dépistage et les rapports périodiques sont essentiels pour un programme de dépistage organisé. Pour le dépistage organisé au niveau populationnel, les pays doivent développer une base de données électronique pour toutes les femmes de l'âge cible. Cette base de données devrait inclure les informations de base sur les femmes, le dépistage, la colposcopie, le traitement et les rapports de suivi. La base de données informatisée devrait être conservée dans chaque centre de dépistage et tous les centres de colposcopie. Le gouvernement devrait mettre en place un mécanisme permettant de vérifier la compliance des femmes dépistées positives à la colposcopie et / ou le traitement des femmes.

❖ **Surveillance, Évaluation, et Assurance qualité :**

La réduction de l'incidence du cancer du col utérin et du nombre de décès dus à la maladie peut être évaluée à l'aide d'indicateurs d'impact. Ils peuvent être obtenus via un registre du cancer basé sur la population ou un système organisé d'information sanitaire. Les indicateurs de résultats doivent être surveillés régulièrement pour identifier les lacunes et les moyens d'améliorer la situation.

❖ **Surmonter les défis des services de dépistage du cancer dans les pays à faibles ou moyens revenus :**

Les principaux défis pour améliorer les services de dépistage du cancer du col utérin comprennent:

- La non initiation d'un programme pilote (programme de démonstration) et le passage à l'échelle du programme.
- Faible niveau de sensibilisation de la communauté sur l'importance du dépistage de ce cancer.
- Le système de santé médiocre dans les pays à faibles ressources avec un nombre insuffisant de main-d'œuvre qualifiée et de structures de traitement inadéquats en cas de diagnostic de lésions précancéreuses ou de cancer.
- L'absence de système d'information sanitaire efficace pour faciliter la référence et le suivi des femmes non compliantes
- L'absence de plan de suivi et d'évaluation bien coordonné, en particulier pour la collecte et la gestion des données.

❖ **Initiation d'un programme pilote et mise à échelle des stratégies de dépistage du cancer du col utérin dans les pays à faibles ou moyens revenus :**

Un programme pilote devrait être initié par le gouvernement et peut être soutenu par des organisations à but non lucratif ou internationales. Le gouvernement devrait organiser une réunion de plaidoyer pour lancer un programme pilote dans les pays où le projet pilote n'a pas encore été mené. Le document de plaidoyer devrait inclure des messages et des données spécifiques à chaque pays sur l'incidence et les décès liés au cancer du col utérin. Il devrait également identifier clairement les stratégies et les lignes directrices de prestation de services en fonction des besoins et des priorités du pays. Les réunions de plaidoyer devraient être axées sur l'élimination des obstacles politiques, l'allocation de ressources financières et humaines suffisantes pour le programme de contrôle du cancer du col utérin. Travailler avec d'autres secteurs gouvernementaux et des agences non gouvernementales, développer du matériel pour sensibiliser le public sur le cancer du col utérin et à sa prévention, inciter les femmes éligibles à utiliser les services de contrôle du cancer du col utérin et encourager les communautés à aider les femmes atteintes du cancer du col utérin sont importants.

Bien que des programmes pilotes ou de démonstration aient été mis en place dans plusieurs pays à faibles ou moyens revenus, seulement quelques pays ont connu une mise à échelle des stratégies de dépistage fondées sur des données factuelles. Ces pays ont sélectionné les modalités de dépistage recommandées par l'OMS pour éviter les contraintes budgétaires et les autres goulots d'étranglement du système de santé [64]. L'expérience acquise peut aider d'autres pays à planifier une mise en œuvre à grande échelle. Au Bangladesh, les efforts de passage à échelle ont commencé en 2006. Environ 411 centres d'IVA sont opérationnels dans tout le pays et 1 386 887 tests à l'IVA ont été réalisés entre 2005 et 2016 dans différents centres de services. Parmi ceux-ci, 65 247 (4,7%) femmes ont été trouvées positives à l'IVA. La couverture des tests de dépistage augmente chaque année. Les cas positifs à l'IVA sont dirigés vers

la clinique de colposcopie de l'Université médicale de Bangabandhu Sheikh Mujib (BSMMU) et différents hôpitaux des facultés de médecine. Au Bangladesh, la LEEP a acquis une acceptabilité en tant que procédure de traitement ambulatoire couramment utilisée pour la CIN sous anesthésie locale et la thermocoagulation sans anesthésie locale.

En Amérique centrale, les gouvernements ont implanté le test HPV en utilisant un test à faible coût. Le test HPV permet aux femmes de prélever leurs propres échantillons vaginaux dans divers contextes. Plusieurs défis communs subsistent pour poursuivre la mise à grande échelle dans ces pays, tels que la formation et le maintien d'un effectif suffisant pour mener les activités de dépistage et le traitement, ainsi que le suivi et l'amélioration de la qualité des services de dépistage et de traitement afin d'avoir un impact sur les taux de mortalité par cancer du col utérin. Les gouvernements doivent commencer à aller au-delà des essais pilotes et des efforts opportunistes pour mettre en œuvre des approches à grande échelle et l'approche populationnelle, dans la mesure du possible.

❖ Développement du programme organisé de dépistage du cancer du col utérin :

Dans les pays à faibles ou moyens revenus, une politique de dépistage de masse devrait être adoptée parallèlement à l'élaboration d'un programme de dépistage populationnel. Les pays à faibles ressources devraient avoir un programme de dépistage organisé, dans lequel toutes les femmes éligibles seraient systématiquement invitées à subir le test de dépistage grâce à une mobilisation importante de la communauté. Les composantes essentielles d'un programme de dépistage organisé sont:

- Un protocole et des lignes directrices indiquant clairement la population cible, la fréquence du dépistage, le test de dépistage et la prise en charge de la population avec un dépistage positif.
- Un plan précis de mobilisation de la communauté élargie pour assurer un taux de participation élevé de la population cible.
- Assurer l'accès au dépistage ainsi qu'aux services de détection au niveau local afin qu'une couverture élevée (au moins 70% de la population cible) puisse être atteinte.
- Liaison entre le dépistage et le traitement afin de s'assurer que les cas positifs détectés dans le cadre du programme soient traités de manière appropriée.
- Toutes les catégories de prestataires de services doivent être formées et certifiées.
- Un programme de supervision formative et d'assurance qualité devrait être intégré au programme.

❖ **Éducation en santé et création de programme de sensibilisation :**

Dans les pays à faibles ressources, les programmes de sensibilisation conduits par les ONG et le gouvernement ne permettent pas de sensibiliser adéquatement les femmes sur le cancer du col utérin et à ses facteurs de risque. Les programmes de sensibilisation restent hors de portée des groupes cibles, car ils vivent dans des villages et des taudis ruraux et urbains. Les programmes réalisés à des dates spéciales, telles que la Journée mondiale contre le cancer, la Journée mondiale de la santé, la Journée de sensibilisation du cancer du col utérin, etc., peuvent créer davantage de sensibilisation. L'éducation et la sensibilisation à la santé sont des éléments importants d'un programme de lutte contre le cancer du col utérin, en particulier dans les pays à faibles ou moyens revenus où l'attitude vis-à-vis de l'éducation et de la recherche de services de

santé est faible. Une sensibilisation devrait être créée pour développer un comportement de recherche de services au sein de la communauté. L'éducation sanitaire devrait être dispensée à la fois dans la communauté et dans les établissements de santé. Dans de nombreux pays à faibles ou moyens revenus, l'infrastructure de santé existante compte sur du personnel et des volontaires pour sensibiliser davantage le public. Les messages d'éducation à la santé dans de telles situations peuvent être transmis au moyen de réunions en face-à-face. Les agents de santé dans les centres de santé primaires ou communautaires constituent le premier point de contact avec la communauté, en particulier dans les pays à faibles ou moyens revenus où un grand nombre de femmes n'ont pas accès aux médias électroniques et où le gouvernement dispose moins d'argent pour ces médias coûteux.

Dans les structures de santé, l'éducation et le conseil en matière de santé peuvent être dispensés par des prestataires de services formés. Les prestataires de services peuvent acquérir des compétences particulières sur les techniques de conseil et doivent avoir une bonne connaissance des méthodes pour poser et répondre à des questions sur le dépistage du cancer du col utérin et y répondre de manière éclairée, honnête et respectueuse de la culture. Les éducateurs sanitaires ont besoin de réaliser que la plupart des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus précoce ne présentent pas de symptômes cliniques. Ainsi, la plupart des femmes dépistées doivent être informées du fait que la maladie peut rester silencieuse pendant longtemps sans causer de problème, et que les tests ont pour but de prévenir le cancer du col utérin et de mieux traiter la maladie.

Des tableaux à feuilles mobiles devraient être mis au point pour que les prestataires de soins de santé puissent donner des conseils au centre de dépistage et dans la communauté, en utilisant leur propre langue en tenant compte des facteurs culturels.

Des affiches dans la langue locale, accompagnées d'images, de diagrammes et de figures, devraient être utilisées pour propager les messages. Une vaste campagne médiatique impliquant la presse écrite et électroniques servira à améliorer la visibilité du programme et à améliorer les taux de participation.

Certains principes de base et suggestions sont énumérés ci-dessous:

- Informer la communauté sur les facteurs de risque et des signes et symptômes communs du cancer du col utérin.
- Promouvoir le dépistage chez les femmes âgées de 30 à 60 ans.
- Réduire l'ignorance, la peur, l'embarras et la stigmatisation liée au cancer.
- Informer la communauté sur les services disponibles et où accéder à ces services.
- L'implication des leaders de la communauté est essentielle pour obtenir un soutien pour les efforts de sensibilisation et pour une allocation adéquate des ressources locales.
- Les partenaires masculins et les autres membres de la communauté doivent soutenir les décisions des femmes à recourir au service de dépistage et de subir les traitements si nécessaire.
- L'implication multisectorielle des organismes gouvernementaux et non gouvernementaux est essentielle au succès de cette stratégie.

❖ **Renforcement de l'infrastructure de santé :**

Les patientes hésitent à se rendre dans les centres de soins de santé primaires en temps voulu pour de nombreuses raisons. Les principales raisons sont le manque de sensibilisation, le manque de connaissances, les mauvaises communications et le moyen de transport, les contraintes financières, etc. Dans de nombreux centres, les professionnels de la santé suivent mal le système de référence, principalement en raison de la faible coordination avec le centre de

santé tertiaire. La plupart des pays d'Asie du Sud et de certains pays d'Afrique subsaharienne ont un nombre insuffisant de pathologistes, de laboratoires, de colposcopistes et d'autres prestataires de soins de santé, ce qui limite les services. Une mauvaise allocation des ressources et une infrastructure non optimale entravent également les programmes de dépistage. Le renforcement de divers services au sein de l'infrastructure sanitaire existante, l'assurance de l'approvisionnement et de la maintenance des équipements, l'approvisionnement interrompu en consommables sont des facteurs importants de la réussite du programme de dépistage dans les pays à faibles ou moyens revenus. Un système de référence approprié pour le dépistage et la prise en charge au sein du système de santé existant devrait être organisé. Le développement d'une infrastructure solide de mise en œuvre du dépistage est un élément essentiel du succès dans les pays à faibles ou moyens revenus. Le nombre de travailleurs qualifiés pour le dépistage du cancer du col utérin, y compris les agents de santé communautaires et les administrateurs, devrait être augmenté. L'amélioration de la couverture est importante pour le succès du programme. Les politiques devraient être revues de temps en temps pour réduire les obstacles à l'amélioration de la couverture. Des cliniques de proximité et des camps de santé devraient être mis en place pour améliorer la couverture, en particulier dans les zones difficiles à atteindre et / ou peu performantes.

❖ Renforcement de la tenue des dossiers et de la gestion des données :

Pour le dépistage organisé au niveau populationnel, les pays ont besoin de développer une base de données électronique pour toutes les femmes de l'âge cible. La base de données informatisée devrait être conservée dans chaque centre de dépistage et tous les centres de colposcopie. Le gouvernement devrait mettre en place un mécanisme permettant de vérifier la compliance de la colposcopie et / ou du traitement des femmes présentant un dépistage positif.

❖ **Renforcement du suivi, évaluation et de l'assurance qualité**

La réduction de l'incidence du cancer du col utérin et des décès dus à la maladie peut être évaluée à l'aide d'indicateurs d'impact. Ils peuvent être obtenus via un registre du cancer basé sur la population ou un système organisé d'information sanitaire. Les indicateurs de processus doivent être surveillés régulièrement pour identifier les lacunes et les moyens d'améliorer la situation. Les responsables des structures de santé, les consultants en gynécologie et les responsables de programme devraient être responsables de la mise en œuvre des services, de la coordination entre les différents niveaux de prestation de services et de l'assurance de la qualité. Les indicateurs à utiliser pour le suivi et l'assurance de la qualité du programme, ainsi que la manière dont ils seront contrôlés périodiquement, devraient être clairement définis. Les indicateurs de performance sont : la couverture de la population cible, la positivité du test de dépistage, la compliance au traitement et le taux de détection de CIN 2+.

En résumé, dans le but d'améliorer les programmes de dépistage du cancer du col utérin dans les pays à faibles ressources, il est impératif d'accroître l'accès à une information précise et tempestive sur le cancer du col utérin, de mobiliser les communautés à travers un plan d'action spécifique, de générer plus de ressources humaines formées selon les priorités, de renforcer les partenariats entre les leaders d'opinions, de mobiliser les ressources pour la continuité à long terme du programme et d'établir un canevas de suivi et évaluation.

3.3.2. Prévention primaire :

Le vaccin contre l'HPV est disponible depuis 2006. De nombreux essais cliniques portant sur les vaccins anti-HPV quadrivalents (types 6, 11, 16, 18) et bivalents (types 16, 18) ont démontré une efficacité prophylactique de près de 100% contre les infections persistantes et la CIN, les précurseurs nécessaires au

cancer du col de l'utérus [65, 66], conduisant à l'approbation et à la disponibilité commerciale. Ces vaccins se sont révélés être efficace longtemps contre aussi bien l'infection que les critères cliniques de jugement de la maladie [67, 68], en induisant des niveaux très élevés d'anticorps et une avidité suggérant une protection durable [69-71]. Des études longitudinales sur le vaccin bivalent contre l'HPV suggèrent qu'il confère des niveaux élevés de protection croisée contre les types d'HPV non ciblés par le vaccin [72]. Outre les évaluations primaires de sécurité réalisées dans le cadre des essais initiaux sur l'efficacité [73], les agences expertes ont maintenu une surveillance vigilante après l'homologation de la sécurité des vaccins contre l'HPV, avec les récentes revues effectuées en 2015 par l'Agence européenne des médicaments et par le Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins de l'OMS, confirmant la sécurité actuelle de leur utilisation [74, 75].

Depuis avril 2009, l'OMS a recommandé d'inclure la vaccination contre l'HPV dans les programmes nationaux de vaccination, à condition que, dans chaque pays, la prévention du cancer du col utérin soit une priorité de santé publique, que son introduction soit réalisable par programme, que le financement soit durable et que son rapport coût-efficacité soit satisfaisant [76]. En 2014, le Groupe consultatif stratégique d'experts de l'OMS sur la vaccination a examiné de nouvelles recherches et recommandé de réviser le document de synthèse de l'OMS afin de réduire le calendrier de trois doses précédemment requises à un calendrier de deux doses (0 et 6 à 15 mois après pour la deuxième dose) pour la vaccination anti-HPV chez les filles âgées de 9 à 14 ans [77], basé de preuves irréfutables de la non-infériorité de l'immunogénicité de deux doses chez l'adolescente par rapport à celle de trois doses chez la jeune femme adulte pour qui l'efficacité avait été démontrée [71, 78].

Depuis 2013, l'Alliance pour le vaccin (Gavi : Global alliance for vaccine and immunization), a mis les vaccins anti-HPV à la disposition des pays éligibles à des prix subventionnés allant de 0,20\$ US à 20% du prix d'achat de Gavi (environ 4,50\$ US par dose) [79] selon le niveau de revenu. Tous les pays à faible revenu (n = 31) et près de la moitié des pays à revenus intermédiaires (n = 23) sont actuellement éligibles pour accéder aux vaccins à ces prix réduits via Gavi. Les pays peuvent demander l'introduction nationale du vaccin contre l'HPV par l'intermédiaire de Gavi, pour recevoir un vaccin subventionné et une subvention unique pour l'introduction du vaccin à 2,40\$ US par fille éligible, à titre de soutien partiel pour les dépenses initiales pour la mise en œuvre au niveau national [79]. Jusqu'en décembre 2016, les pays étaient éligibles pour faire une demande au programme de démonstration Gavi contre l'HPV (maintenant abandonné), qui fournissait gratuitement le vaccin contre l'HPV et une petite subvention opérationnelle pour une prestation pilote dans un ou plusieurs districts représentatifs du pays [80]. Gavi a pour objectif de vacciner au moins 30 millions de filles d'ici 2020 grâce au soutien de Gavi [81].

Progrès de la mise en œuvre de la vaccination anti-HPV dans les pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires:

Les premières introductions nationales du vaccin anti-HPV ont eu lieu dans les pays à revenus élevés et ciblaient les adolescentes âgées de 12 à 14 ans dans le cadre de programmes en milieu scolaire [82, 83]. Certains pays ont précocement mis en place des campagnes de rattrapage limitées dans le temps aux jeunes femmes de moins de 18 ans. Les introductions nationales du vaccin anti-HPV se sont développées dans les pays à ressources élevées de 2008 à 2012, quelques pays, tels que le Danemark, ayant opté pour une distribution en clinique [83]. La plupart des pays fournissent le vaccin gratuitement ou entièrement remboursable par le biais de leurs programmes nationaux de

vaccination. Dans les premiers rapports, la couverture en trois doses au niveau populationnel dans ces pays allait de 32% (États-Unis) à 98% (Malaisie), la plupart (29 pays sur 54 rapportant des données récentes) affichant une couverture moyenne supérieure à 70% dans la population cible [83].

En résumé, au cours des 10 dernières années, nous avons assisté à des progrès remarquables dans la mise à l'échelle mondiale de la vaccination anti-HPV: plus de 100 pays ont maintenant l'expérience de l'administration de vaccins anti-HPV (Figure n°13 A – D). La moitié des pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires ayant des programmes (16/32) ont pris ces mesures au cours des 3 dernières années seulement. Dans les pays à revenus élevés, l'adoption à grande échelle du vaccin anti-HPV a progressé sur une période de 4 à 6 ans. Tandis que le rythme d'introduction nationale dans les pays à faibles revenus est plus lent, le temps pour acquérir une expérience dans l'administration du vaccin contre l'HPV à petite échelle a été étonnamment long. Il y a maintenant une masse critique d'expérience accumulée et plus de 20 pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires sont sur le point d'introduire le vaccin anti-HPV dans les 4 prochaines années [84].

Accumulation de l'expérience mondiale
en matière de vaccin contre l'HPV, 2007

Accumulation de l'expérience mondiale
en matière de vaccin contre l'HPV, 2010

Accumulation de l'expérience mondiale
en matière de vaccin contre l'HPV, 2013

Accumulation de l'expérience mondiale
en matière de vaccin contre l'HPV, 2016

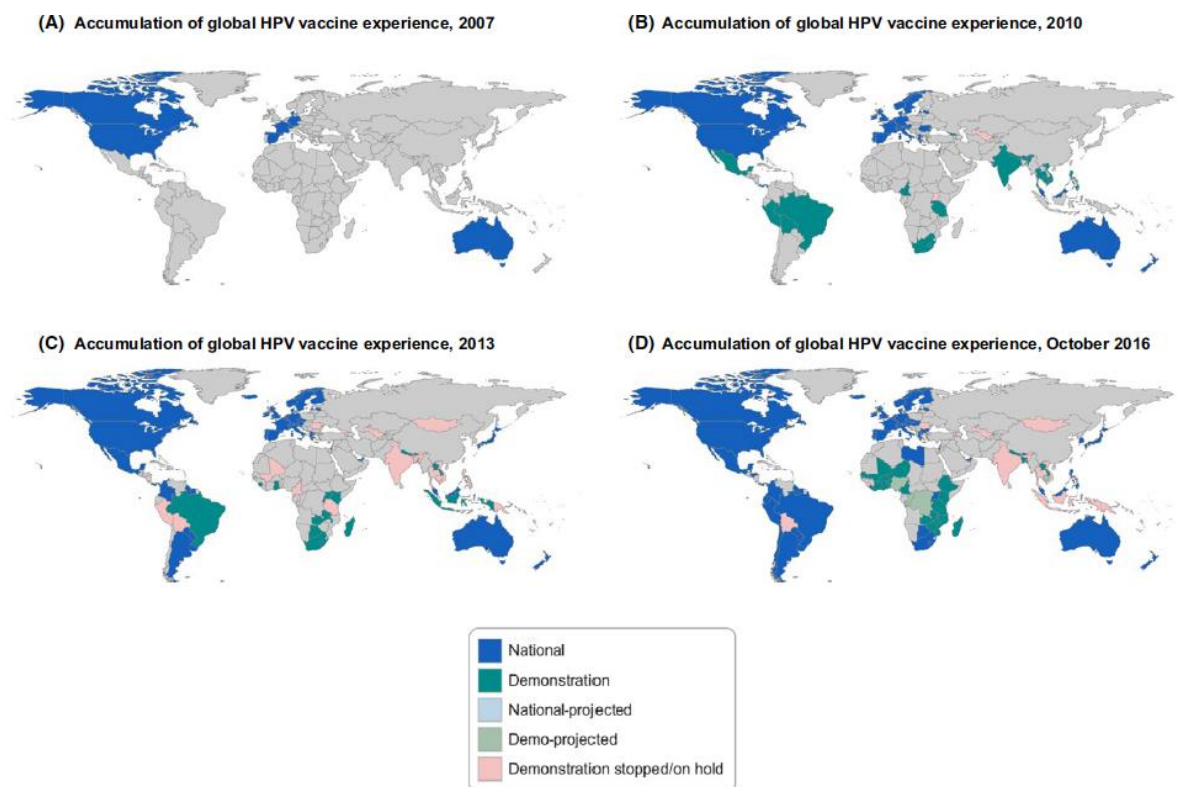


Figure 14 : Accumulation de l'expérience mondiale en matière de vaccin contre l'HPV. (A) Accumulation de l'expérience mondiale en matière de vaccin contre l'HPV, 2007. (B) Accumulation de l'expérience mondiale en matière de vaccin contre l'HPV, 2010. (C) Accumulation de l'expérience mondiale en matière de vaccin contre l'HPV, 2013. (D) Accumulation de l'expérience mondiale en matière de vaccin contre l'HPV, 2016. Tirée et adaptée à partir des travaux de LaMontagne et al., [84].

3.3.3. Prévention secondaire :

Deux approches principales ont été adoptées pour les programmes de dépistage du cancer: organisée et opportuniste [85]. Un programme organisé de dépistage du cancer devrait s'appuyer sur la population, être géré par le système de santé publique, suivre une ligne directrice uniforme, couvrir de manière raisonnable la population cible et assurer un lien efficace entre le dépistage et le traitement des cas positifs. D'autre part, lors du dépistage opportuniste, un médecin ou un professionnel de la santé propose le test lorsqu'une femme se rend dans les établissements de santé pour d'autres raisons. Lors du dépistage opportuniste, les cas ne peuvent être ni contrôlés ni surveillés. Dans les pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires, un dépistage organisé en population

doit être mis en place au niveau national avec une bonne couverture de la population pour que le programme soit un succès.

Dans les pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires, le dépistage du cancer du col utérin a débuté sporadiquement dans un ou deux centres de soins de santé tertiaires au milieu des années 1980 par cytologie cervicale conventionnelle. Cependant, le Royaume-Uni et certains autres pays développés ont mis au point un système d'appels et de rappels systématiques à la fin des années 1980 et ont réduit le taux de mortalité par cancer du col utérin par des tests cytologiques conventionnelles [86]. Les centres tertiaires des pays à faibles ressources se sont familiarisés avec le test cytologique et ont commencé le dépistage opportuniste au milieu des années 90, mais plusieurs difficultés ont été rencontrées dans la mise en œuvre du programme de dépistage basé sur la cytologie dans un contexte de ressources limitées. Par conséquent, le fardeau du cancer du col utérin est resté inchangé.

Au milieu des années 90, les pays développés ont entrepris des recherches sur le test ADN HPV et, en 2005, de nombreux pays développés ont commencé à utiliser le test ADN HPV comme test de dépistage primaire [87]. Dans l'intervalle, la cytologie en phase liquide a remplacé la cytologie conventionnelle dans certains pays développés en raison de sa sensibilité et spécificité élevées [88]. Plusieurs études à faibles revenus et à revenus intermédiaires ont suggéré la faisabilité du dépistage primaire par le test HPV en termes de réduction des coûts du programme et d'augmentation de l'intervalle de dépistage [89]. Cependant, le test est trop coûteux pour être introduit dans le programme de dépistage dans de nombreux pays à revenus intermédiaires en raison de la pénurie de ressources à l'heure actuelle. Les pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires doivent adopter une méthode abordable et accessible de dépistage du cancer du col utérin. Les meilleures preuves disponibles soutiennent l'inspection visuelle après l'application de l'acide acétique (IVA) en

tant que modalité du test de dépistage primaire les lésions précancéreuses du col utérin dans les pays à faibles ressources, car elle nécessite un minimum d'infrastructure, et le résultat de la procédure est disponible immédiatement.

Dans la plupart des pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires, le dépistage populationnel du cancer du col utérin est toujours inexistant. Dans ces pays, le dépistage du cancer du col utérin reste opportuniste en raison de priorités de soins de santé concurrentes, de ressources financières insuffisantes et d'un nombre limité de prestataires formés. Par conséquent, un nombre important de cas sont détectés à un stade avancé, entraînant une mortalité accrue. Pour mettre en œuvre avec succès un programme de dépistage du cancer du col utérin dans les pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires, le soutien et le financement du ministère de la Santé sont essentiels. Le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord ont pris des mesures pour mettre en œuvre des programmes nationaux de dépistage fondés sur l'IVA [90].

L'Inde porte le plus lourd fardeau de la maladie au monde. L'Inde a élaboré des lignes directrices pour un programme de dépistage du cancer du col de l'utérus basé sur la population et reposant sur des tests d'inspection visuelle réalisés il y a plus de 10 ans. Malgré l'introduction des directives nationales, d'importants projets de démonstration et un certain nombre d'études de recherche bien menées montrant la faisabilité et le rapport coût-efficacité, très peu de services de dépistage cancer du col utérin ont été développés dans le pays [91]. Le gouvernement du Bangladesh (GOB) a évalué la faisabilité du dépistage avec l'IVA en 2005 et a commencé à élargir le programme en 2006 au niveau des districts. Il étend maintenant le programme au niveau des sous-districts [92, 93]. Au Bangladesh, le dépistage est actuellement pratiqué par 411 centres d'établissements de soins de santé primaires, secondaires et tertiaires [94].

3.3.3.1. Dépistage du cancer du col utérin dans les pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires :

✚ Choix du test de dépistage dans les pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires

Malgré l'attractivité du programme de vaccination, le dépistage du cancer du col utérin est toujours considéré comme l'approche la plus efficace pour le contrôle du cancer du col utérin. Les méthodes disponibles de dépistage cancer du col utérin sont la cytologie cervicale (frottis), le test HPV, l'IVA, l'inspection visuelle du col de l'utérus avec de l'iode de Lugol (IVL) et la colposcopie. Un test de dépistage idéal devrait être simple, sans douleur, moins long, moins coûteux et plus précis. Le test de Papanicolaou a été utilisé le plus souvent dans les programmes de dépistage du cancer du col utérin de différents pays à ressources élevées. Un test de dépistage idéal devrait être simple, sans douleur, moins long, moins coûteux et plus précis. Le test de Papanicolaou a été utilisé le plus souvent dans les programmes de dépistage du cancer du col utérin de différents pays à ressources élevées. Cependant, le dépistage basé sur la cytologie présente plusieurs inconvénients qui limitent son utilité. Les contraintes techniques et financières liées à la mise en œuvre de programmes de dépistage fondés sur la cytologie dans les pays à faibles revenus et à revenus intermédiaires ont lancé le développement de tests de dépistage simples. Les tests IVA et HPV ont été suggérés comme tests appropriés pour les méthodes de dépistage primaires dans les pays à faibles ressources.

✚ Dépistage basé sur la cytologie :

Le dépistage du cancer du col utérin basé sur la cytologie est la technique de dépistage du cancer la plus ancienne et la plus fréquemment utilisée. Elle a commencé au Royaume-Uni dans les années 1960 en tant que dépistage opportuniste. En 1988, un programme d'appels et de rappels systématiques a été

mis au point pour réduire considérablement le cancer du col utérin et par la suite conduit à une réduction effective de l'incidence et de la mortalité par cancer du col utérin dans de nombreux pays développés [40, 95]. Au Royaume-Uni, de 1990 à 2008, les femmes âgées de 35 à 64 ans qui participaient à un programme de dépistage du cancer du col utérin avaient une réduction du risque du cancer du col utérin de 60 à 80% et une réduction du risque de développer un cancer du col utérin avancé de 90% au cours des 5 prochaines années [96].

L'introduction de services de cytologie conventionnelle au Cameroun, un pays disposant de peu de ressources, a réduit les taux de cancer du col de l'utérus de 60 à 90% en 3 ans de mise en œuvre [97]. Cependant, le dépistage opportuniste répandu et les programmes de dépistage cytologiques à grande échelle nationale ou régionale au Brésil, à Cuba, au Costa Rica, au Chili et au Mexique, entre autres, en Amérique latine et dans les Caraïbes ont été largement inefficaces pour réduire le fardeau du cancer du col utérin comparé aux pays développés à revenus élevés [98]. Une combinaison de tests cytologiques infraoptimal, le manque d'assurance qualité, la couverture médiocre des femmes et le suivi insuffisant des femmes positives au dépistage ont été les principales raisons de l'échec des programmes de cytologie dans les pays à faibles ressources, principalement en raison de l'insuffisance des ressources, d'infrastructure de soins de santé, de ressources humaines et logistique du programme. Les inconvénients et les limites du dépistage basé sur la cytologie sont les suivants:

- La sensibilité est inadéquate pour détecter une néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN) 2+ (environ 50%).
- Nécessite une infrastructure de laboratoire coûteuse et une main-d'œuvre hautement qualifiée qui peut ne pas être facilement disponible.
- Le contrôle de qualité strict requis pour une performance optimale du test ne peut pas être garanti.

- Ne fournit pas le résultat immédiatement, et les femmes positives au dépistage doivent être rappelées une fois les résultats disponibles.
- Des visites répétées sont peu pratiques pour les femmes et augmentent les taux d'abandon.

Même si des programmes de cytologie de haute qualité étaient mis en œuvre dans des pays à faibles ressources, les programmes basés sur la cytologie ne seraient que moyennement efficaces. Un seul test cytologique passe à côté d'environ 50% des lésions précancéreuses de haut grade et des cancers [87]. Dans les pays à faibles ressources, les femmes ne seraient probablement dépistées qu'une ou deux fois au cours de leur vie, rendant le dépistage cytologique moins efficace. Le Tableau n°4 montre la sensibilité et la spécificité du dépistage basé sur la cytologie dans différents contextes disposant de peu de ressources.

Tableau 4: Sensibilité et spécificité de la cytologie dans différents pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires.

Auteurs, année, pays	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Nessa et al., 2013, Bangladesh [99]	33,3	95,8
Sankaranarayanan et al., 2003, India [100]	81,9	87,8
Karimi et al., 2013, Iran [101]	51	66,6

Le test HPV:

L'infection à HPV à haut risque est nécessaire pour le développement du cancer du col utérin. La détection de l'ADN d'HPV oncogène devrait donc être une bonne approche pour identifier les femmes atteintes de CIN. Le HPV provoque des modifications cellulaires très lentement. Le délai entre l'infection à HPV et le développement du cancer du col utérin est d'environ 10 à 20 ans [102]. Par conséquent, une femme négative au HPV est extrêmement peu susceptible de développer un cancer du col de l'utérus au cours des 5 à 10 prochaines années et un dépistage peu fréquent serait sans danger. Il existe donc deux utilisations potentielles du test HPV: identifier les personnes susceptibles d'avoir la maladie présentement et les personnes susceptibles de développer la maladie après quelques années. Le test HPV s'est révélé plus efficace que la cytologie pour le dépistage du cancer du col utérin, ce qui a permis de rassurer davantage et d'allonger les intervalles de dépistage [103]. Bien que de nombreux types de tests HPV soient disponibles, seulement certains tests commerciaux d'HPV ont des performances cliniques documentées comparés au test HPV standard. Selon les lignes directrices, un test idéal devrait présenter une sensibilité clinique d'au moins 90% pour détecter une CIN 2+ et une spécificité clinique d'au moins 98% [104, 105]. Cependant, la pluralité des tests HPV rendent difficiles la sélection d'un test convenable. En raison de leur sensibilité élevée, les tests HPV ont remplacé la cytologie cervicale pour le dépistage primaire dans de nombreux pays.

Plusieurs études ont confirmé que le test HPV est réalisable dans des environnements à faibles ressources et semble être la meilleure stratégie pour le dépistage du cancer du col utérin [106, 107]. Un grand essai randomisé en grappes réalisé en Inde rurale a montré une réduction d'environ 50% du cancer du col utérin après un seul cycle de dépistage du HPV (Hybrid Capture II) [108]. Le test HPV prend beaucoup de temps et nécessite une infrastructure de

laboratoire coûteuse, mais le développement de nouvelles méthodes moléculaires rapides de détection de l'ADN du HPV a ouvert de nouvelles perspectives pour le dépistage du cancer du col utérin dans les environnements à faibles ressources. Suite à l'introduction de méthodes moléculaires rapides à haute sensibilité, le test HPV est devenu la stratégie la plus efficace et la plus rentable pour une utilisation dans des environnements à faibles ressources [109]. De plus, l'utilisation d'approches «dépister et traiter» et «voir et traiter» nécessitant un minimum de visites a rendu le test HPV plus rentable. Même dans ce cas, l'accessibilité financière et la durabilité à l'aide du test HPV pour le dépistage primaire du cancer du col utérin dans certains contextes disposant de peu de ressources sont difficiles à mettre en œuvre.

Inspection visuelle après application d'acide acétique :

L'IVA également connu sous le nom de «test à l'acide acétique», consiste à examiner le col de l'utérus à l'œil nu sous une lumière vive au moins 1 minute après l'application d'acide acétique dilué à 3% à 5% à l'aide d'un coton-tige ou d'un spray. Elle implique une visualisation non agrandie du col utérin et la recherche de l'apparition de zones acidophiles dans la zone de transformation, à proximité de la JSC ou de l'orifice externe. L'identification des lésions acidophiles aide au diagnostic précoce de la maladie pré-invasive et préclinique précoce, du cancer invasif asymptomatique. Le test peut être classé comme IVA positif ou IVA négatif. Un test positif est la détection de lésions acidophiles densément opaques bien définies et dans la zone de transformation du col de l'utérus. Les zones acidophiles translucides, mal définies, faiblement acidophile des polypes endocervicaux, les kystes de Naboth, l'apparence acidophile en forme de points et la JSC proéminent sont classées comme négatives. Cependant, une métaplasie malpighienne immature et un épithélium cervical

inflammatoire et en régénération peuvent apparaître comme de faibles zones acidophiles, et ne sont donc pas spécifiques au néoplasie cervicale.

Un des principaux avantages de l'IVA est que le résultat du test de dépistage est disponible sans délai et que, par conséquent, des examens / prise en charge supplémentaires peuvent être planifiés et effectués au cours de la même visite. Tous ces avantages font que l'IVA est considérée comme le principal outil de dépistage du cancer du col utérin. Les avantages de l'IVA dans un contexte programmatique sont les suivants:

- • Meilleure sensibilité que la cytologie (80% pour détecter une maladie CIN 2+).
- Peut être effectué dans les centres de santé primaires et secondaires.
- Le personnel paramédical (infirmières, agents de santé féminins) et les médecins non spécialistes peuvent être formés pour faire le test.
- La procédure est simple et les prestataires de tests peuvent suivre une formation de 1 à 2 semaines.
- Le matériel est peu coûteux et les consommables peuvent être mis à disposition très facilement.
- Le résultat du test est disponible immédiatement.

Des études indiquent que l'IVA est au moins aussi sensible que la cytologie conventionnelle dans la détection des lésions de haut grade, mais que sa spécificité est moindre. L'IVA semble être l'alternative la plus prometteuse à la cytologie faisant appel à une technologie faible [109, 110]. Le Tableau n°5 compare la sensibilité et la spécificité de l'IVA dans la détection des CIN 2 et CIN 3 et des cancers invasifs dans différents pays à faibles ressources.

Tableau 5: Paramètre de performance de l'IVA dans la détection de CIN2-3 et du cancer invasif [111].

Auteur, année, pays	Nombre de participants	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Denny et al., 2000, South Africa [89]	2885	67	84
Denny et al., 2000, South Africa [89]	104,098	93,6	58,3
Université de Zimbabwe, 1999, Zimbabwe [112]	2148	77	64
Denny et al., 2002, South Africa [113]	2754	70	79
Sankaranarayanan et al., 2004, India [106]	54,981	54	88
Braganca et al., 2005, Brésil [114]	809	60,6	98,2
Ngoma et al., 2010, Tanzanie [63]	10,378	70,7	94,2
Muwonge et al., 2010, Angola [115]	8851	80	92
Sauvag et al., 2011 [116]		80 (14 – 95)	92 (14 – 98)
Sankaranarayanan et al., 2011 [98]			

Dans les pays aux ressources limitées, où le dépistage avec un test HPV n'est pas réalisable, l'OMS recommande le dépistage avec l'IVA et le traitement par cryothérapie. Toutefois, si la lésion n'est pas éligible à un traitement par cryothérapie, elle doit être référée à un centre supérieur [11, 117].

Plusieurs pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique centrale ont entamé l'extension du programme après avoir acquis une certaine expérience du programme pilote.

Le gouvernement de la Zambie a lancé un programme de dépistage à grande échelle utilisant l'IVA [64, 118]. Le Tableau n°6 [64] présente les caractéristiques des programmes de dépistage des pays mentionnés, y compris l'algorithme de prise en charge des femmes positives au dépistage.

Le Bangladesh a évalué la faisabilité du dépistage avec l'IVA dans les structures de santé publique existante dans 16 districts en 2005 [92] et a

étendu le programme à tous les districts. Il étend actuellement le programme au niveau des sous-districts. Au Bangladesh, le dépistage est actuellement pratiqué par 411 centres d'établissements de soins de santé primaires, secondaires et tertiaires [94]. Le Bangladesh a adopté le dépistage du cancer du col utérin chez les femmes de 30 ans et plus avec l'IVA, et les cas positifs sont dirigés vers des établissements de niveaux élevés, où la colposcopie et la prise en charge sont effectuées. Au Bangladesh, la colposcopie est devenue une partie importante de ce programme de prévention, tant pour le diagnostic que pour l'orientation du traitement [93, 119, 120]. Cependant, il s'agit principalement d'un programme de dépistage opportuniste [64, 119]. En Inde, le gouvernement a également préconisé l'IVA comme modalité de dépistage pour les femmes de plus de 30 ans.

Tableau 6: Caractéristiques des programmes de dépistage par pays [42].

Pays	Année de lancement du projet pilote	Année de mise à l'échelle du programme	Politique de dépistage et du protocole	Test de dépistage utilisé	Âge cible	Algorithme de prise en charge des femmes positives	Système d'information sur la santé	Institution responsable de la coordination du programme
Bangladesh	2004	2006	Programme de dépistage du cancer du col utérin et du cancer du sein: norme et lignes directrices (2005)	IVA	≥ 30ans	Femmes avec IVA + référées pour colposcopie et traitées immédiatement	Modèle électronique récemment introduit; génère des indicateurs clés du système; ne permet pas encore le suivi des femmes	Ministère de la santé et du bien-être familial, Université de médecine de Bangabandhu Sheikh Mujib et FNUAP
Guatemala	2015	2016	Lignes directrices nationales sur le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col utérin (2014)	Test ADN HPV	30 – 65 ans	Varie selon l'établissement de santé : <ul style="list-style-type: none"> • Dépister et traiter l'HPV, en utilisant IVA pour déterminer l'admissibilité au traitement uniquement • femmes traitées HPV+ et IVA+. Femmes ré-dépistées dans un an HPV + , VIA -. <ul style="list-style-type: none"> • femmes référées pour une 	Électronique; génère des indicateurs clés du système; fonctionnalité limitée pour le suivi des femmes	Ministère de la santé publique et de l'assistance sociale

Pays	Année de lancement du projet pilote	Année de mise à l'échelle du programme	Politique de dépistage et du protocole	Test de dépistage utilisé	Âge cible	Algorithme de prise en charge des femmes positives	Système d'information sur la santé	Institution responsable de la coordination du programme
						colposcopie et un traitement; HPV + et Pap ASCUS +. Ré-dépistées dans un an HPV + Pap normal		
Honduras	2015	2016	Protocole de dépistage et de traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col utérin (2015)	Test ADN HPV	30 – 64 ans	Femmes traitées HPV+ et IVA+. Femmes ré-dépistées dans un an HPV+ et IVA-	Modèle électronique récemment introduit; génère des indicateurs clés du système; fonctionnalité limitée pour le suivi des femmes	Secrétariat de la santé
Nicaragua	2015	2016	Norme et protocole de prévention et de contrôle du cancer du col utérin (non encore publiés)	Test ADN HPV	30 – 59 ans	Variable selon les structures de santé : <ul style="list-style-type: none"> Femmes traitées HPV+ et IVA+. 	Électronique; génère des indicateurs clés du système; permet le suivi des femmes	Ministère de la santé

Pays	Année de lancement du projet pilote	Année de mise à l'échelle du programme	Politique de dépistage et du protocole	Test de dépistage utilisé	Âge cible	Algorithme de prise en charge des femmes positives	Système d'information sur la santé	Institution responsable de la coordination du programme
						<ul style="list-style-type: none"> Femmes ré-dépistées dans un an HPV+ et IVA – Femmes référées pour colposcopie et traitement HPV+ et Pap ASCUS+ Femmes ré-dépistées dans un an HPV+ et Pap normal 		
Zambie	2006	2012	IVA et cryothérapie: Manuel de référence pour les formateurs et les prestataires de soins de santé (2015)	IVA aidée par cervicographie numérique	25 – 59 ans	Femmes IVA+ sont traitées immédiatement	Électronique; génère des indicateurs clés du système; permet le suivi des femmes	Ministère de la santé

Procédure de l'IVA :

L'IVA est devenue le test de choix pour le programme de dépistage du cancer du col utérin dans plusieurs pays à faibles ressources en raison de sa simplicité et de son prix abordable. Si une femme souhaite se soumettre à un test IVA, elle a besoin de conseils et d'une brève historique de sa reproduction, de sa contraception et de ses règles, y compris la date de la dernière menstruation. Les critères permettant de catégoriser les observations après IVA en négative, positive ou suspicion de cancer sont présentés dans le Tableau n°7.

Tableau 7: Critères pour la catégorisation des résultats de l'IVA

Catégorie d'IVA	Description des résultats
Négative	Pas de zone acidophile
	Acidophile par endroits transparent ou faible
	Zones sans marges définies
	Les kystes de Naboth deviennent acidophiles
	Ligne pâle c d'acidophilie de l'épithélium de la JSC
	Lésions acidophile éloignées de la zone de transformation
Positive	Zone acidophile opaque distincte
	La marge doit être bien définie, peut être augmentée ou non
	Anomalie proche de la jonction JSC dans la zone de transformation et non loin de l'orifice
Suspicion de cancer	Masse évidente ou ulcère du col de l'utérus
	La zone acidophile peut ne pas être visible à cause du saignement

Les étapes pour la réalisation de l'IVA sont les suivantes :

- Sélectionner un spéculum bivalve de taille appropriée pour bien voir le vagin et le col de l'utérus (Figure n°14).
- Utiliser une bonne lampe de focalisation, de préférence avec une ampoule halogène ou à LED ou une ampoule au tungstène de 100 W.
- La femme doit être informée avant d'insérer le spéculum dans le vagin.

- Lors de l'insertion du spéculum, demander à la femme d'inspirer profondément puis d'expirer lentement par la bouche. Cela l'aide à se détendre et à ne pas contracter ses muscles vaginaux.
- Insérer les lames complètement ou jusqu'à sentir une résistance.
- En cas de difficulté à exposer le col de l'utérus en raison de parois vaginales lâches, vous pouvez utiliser un préservatif non lubrifié sur les lames du spéculum pour couper l'extrémité du préservatif.
- Examiner le vagin. Noter toute l'inflammation, ulcères ou plaies.
- Examiner le col de l'utérus et localiser l'ouverture cervicale (orifice externe) (Figure n°15).
 - Noter la couleur du col. La surface doit être lisse et rose. La zone du col de l'utérus où la couleur passe du rose au rouge correspond à la JSC, généralement proche de l'orifice cervical externe ((Figure n°16).
 - Noter s'il y a un saignement ou un écoulement du col. Les sécrétions cervicales normales doivent être claires et sans odeur.
 - Pour effectuer l'IVA, appliquer généreusement une solution d'acide acétique dilué à 5% fraîchement préparée sur le col de l'utérus à l'aide d'un coton-tige (Figure n°17).
 - Après au moins 1 min, inspecter le col de l'utérus pour reconfirmer la position de la JSC et regarder aussi les aspects de la zone de transformation (Figure n°18).
 - Regarder soigneusement toute anomalie, en particulier une zone acidophile sur la zone de transformation (Figures n°19, 20 et 21).
 - Une fois le test terminé, éliminer l'excès d'acide acétique et retirer délicatement le spéculum en maintenant les lames partiellement fermées.

- Informer la femme des résultats du test et la conseiller comme il convient.
- Remplir les formulaires et les registres appropriés. Documenter les résultats clairement.



Figure 15 : Plateau à instruments pour l'IVA.

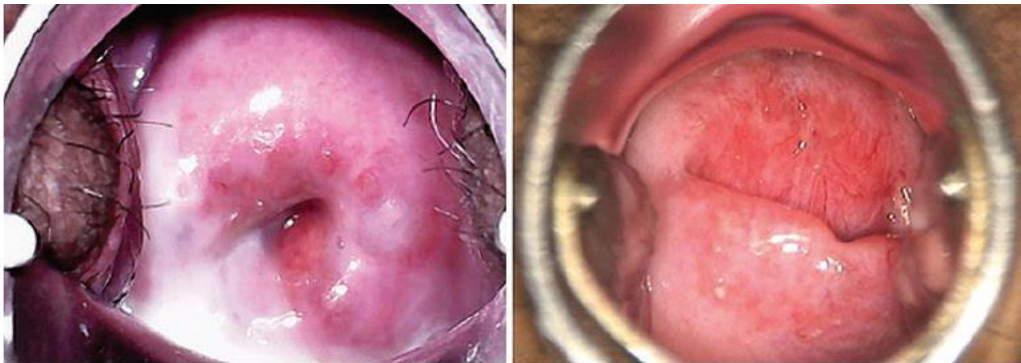


Figure 16 : Exposition du col de l'utérus et note du type de pertes vaginales éventuelles

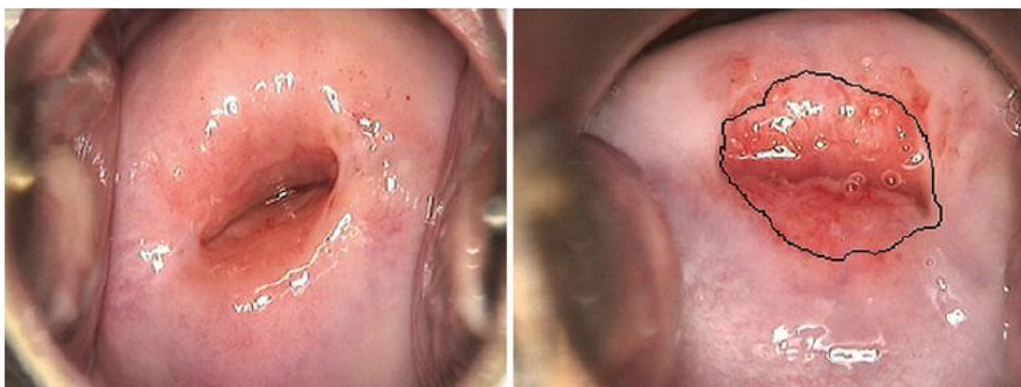


Figure 17 : Identification de la JSC

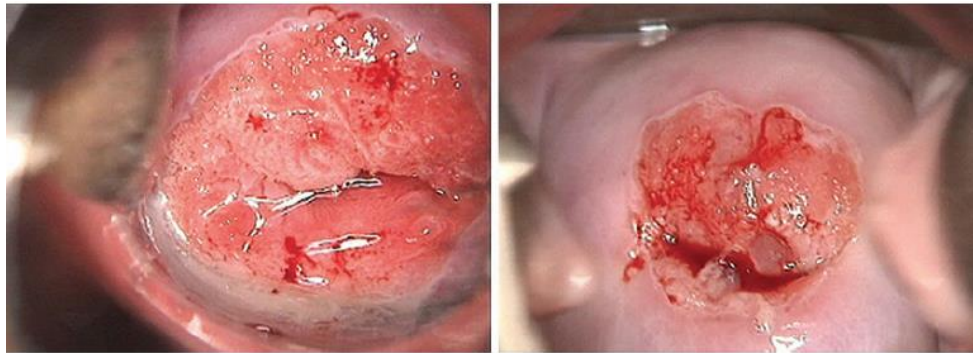


Figure 18 : Aspect du col après application de l'acide acétique.

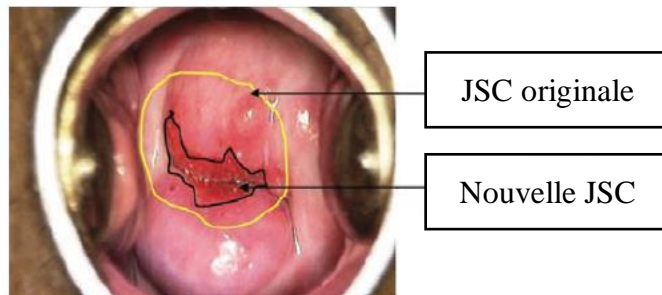


Figure 19 : Identification de la zone de transformation.

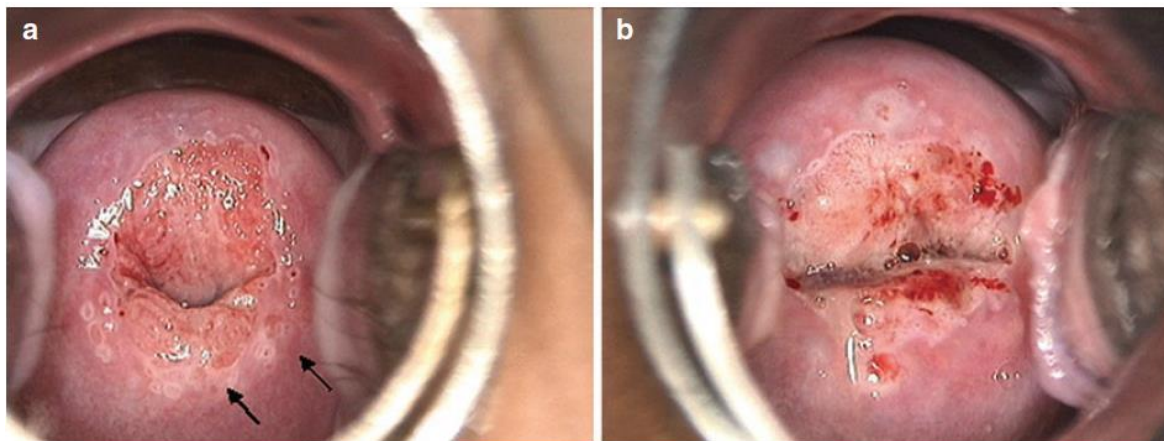


Figure 20 : Résultats négatifs du test IVA.

(a) Blanchissement de l'épithélium cylindrique noté. Les ouvertures de crypte sont bien visibles. (b) L'épithélium cylindrique devient temporairement acidophile.

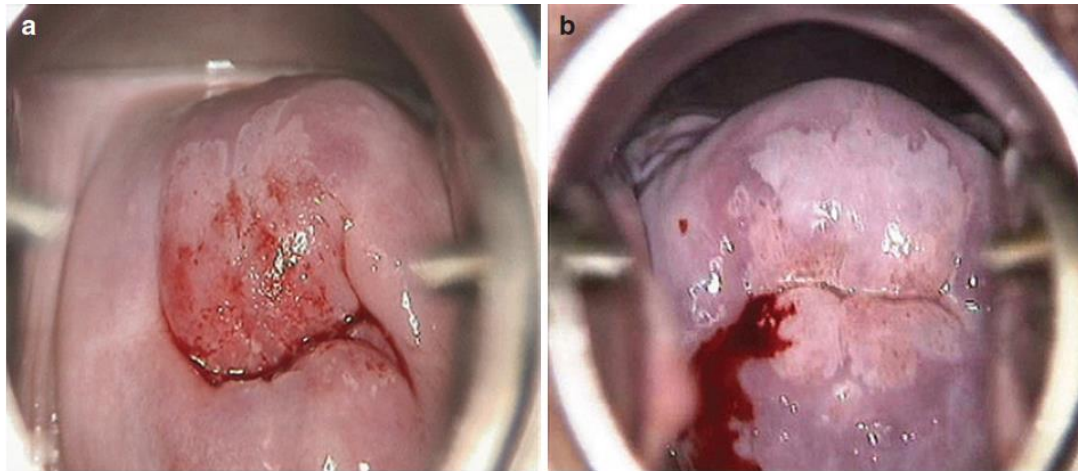


Figure 21: Résultats positifs du test IVA.

(a) Fine zone acidophile visible sur la lèvre antérieure dans la zone de transformation attachée au JSC. (b) Zone acidophile dense observée à la fois sur la lèvre antérieure et la lèvre postérieure dans la zone de transformation.

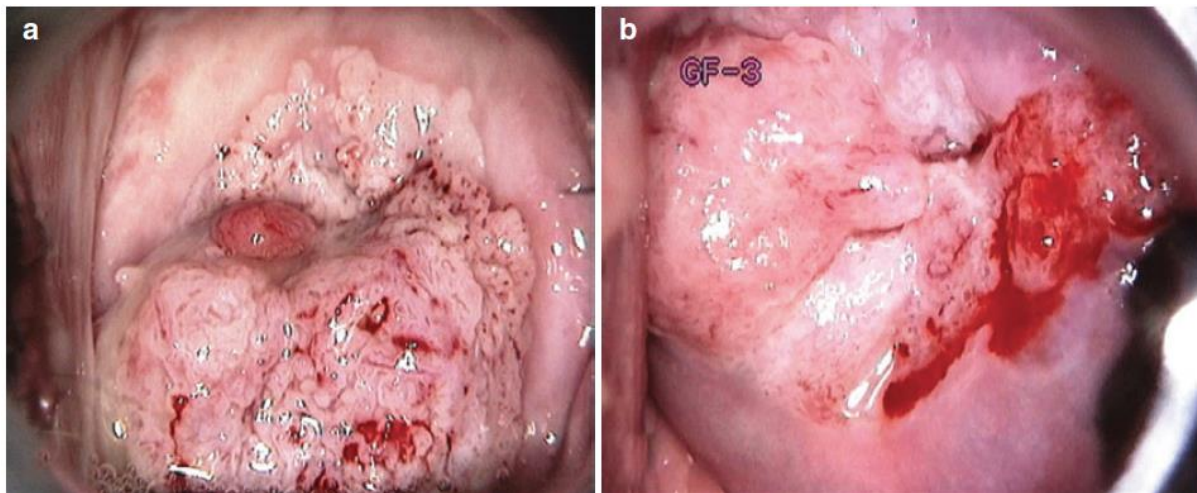


Figure 22 : Résultats suspects de cancer du test IVA.

(a) Zone acidophile dense avec une irrégularité de surface et des points de saignement vus principalement sur la lèvre postérieure. (b) masse nodulaire élevée avec zone acidophile dense et saignement de contact.

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

❖ Évolution du traitement des lésions précancéreuses :

Les options de traitement pour la CIN 3 ont changé au cours des dernières décennies, mais certains membres de la communauté médicale ont refusé de modifier leurs pratiques et d'adopter l'approche plus conservatrice fournie par les techniques ablatives. L'hystérectomie était le traitement recommandé pour la plupart des lésions CIN 3 jusqu'aux années 1970. Cette chirurgie nécessite une

anesthésie générale et une hospitalisation de plusieurs jours et est associée à une morbidité importante. La conisation à froid est l'ablation chirurgicale de la zone de transformation du col de l'utérus, site de la plupart des lésions précancéreuses. À l'origine, cette procédure était utilisée pour le diagnostic avant l'hystérectomie, mais elle a ensuite été acceptée comme traitement définitif si l'analyse histologique du spécimen montrait une excision complète des lésions CIN 3 [121]. Plus tard, une résection à l'anse large de la zone de transformation (LLETZ ou procédure de résection électrochirurgicale en anse [LEEP] aux États-Unis ou résection à l'anse diathermique (RAD)) a été introduite pour effectuer une résection conique du col de l'utérus et a été rapidement adoptée car elle peut être réalisée sous anesthésie locale en consultation externe [122]. Les procédures de conisation à froid et la RAD fournissent des pièces de tissu pour une évaluation histologique.

Dans les années 1980 et 1990, l'utilisation de traitements destructeurs a changé l'opinion selon laquelle il fallait toujours procéder à une évaluation des pièces opératoires et de la pathologie pour obtenir les soins appropriés. Il est maintenant généralement admis que seulement un faible pourcentage de femmes atteintes de lésions précancéreuses du col de l'utérus a besoin d'une procédure de résection et de pièce associée pour le diagnostic, comme l'indiquent les recommandations de l'OMS concernant l'ablation en tant que première option de traitement [11]. Dans les années 1990, la cryothérapie a été introduite dans un certain nombre de pays à faibles ou moyens revenus. Ce traitement utilise un gaz réfrigérant (oxyde nitreux ou dioxyde de carbone) pour refroidir une sonde à des températures très basses (-90 °C). La sonde froide est appliquée sur le tissu cervical, congelant l'épithélium cervical et induisant une nécrose des cellules, détruisant ainsi les cellules anormales (infectées par l'HPV).

Une autre technique ablatrice, la coagulation à froid, maintenant appelée thermo-coagulation, est utilisée depuis plusieurs décennies au Royaume-Uni

mais n'a pas été largement acceptée ailleurs, probablement à cause de la prédominance de la cryothérapie dans les environnements à faibles ressources. Ce traitement utilise une sonde chauffée appliquée de la même manière que la sonde froide utilisée pour la cryothérapie, mais brûle l'épithélium cervical pour induire une nécrose des tissus [123].

❖ **Efficacité des traitements de la CIN3 :**

Le déterminant principal de la guérison d'une CIN 3 est la résection complète ou la destruction de la lésion. La profondeur moyenne de CIN 3 est comprise entre 1,2 et 1,4 mm [124, 125], mais comme indiqué ci-dessus, le traitement devrait détruire les tissus d'environ 5 à 6 mm de profondeur pour éradiquer ces lésions. Cependant, il pourrait y avoir d'autres facteurs pour un traitement réussi de la CIN3, tels que la taille latérale de la lésion qui détermine si les berges de la lésion sont claires (négatives) [126, 127]. Une étude randomisée réalisée aux États-Unis a rapporté un taux de réussite de 84% lorsque les lésions étaient excisées avec la RAD, contre 76% si le tissu était détruit par cryothérapie [128]. La sévérité de la lésion (CIN 1–3) n'était pas le facteur principal d'un traitement réussi; le choix approprié du traitement basé sur la taille de la lésion semblait être le facteur déterminant. Une étude d'un programme populationnel dans un contexte de ressources limitées a rapporté un taux de guérison de 70% des lésions CIN 3 traitées par cryothérapie à un an de suivi [129]. Les cas de CIN 3 basés sur la taille et la localisation des lésions ont été sélectionnés pour la cryothérapie, et les lésions de grande taille ont été référées pour excision avec la RAD. Une méta-analyse récente a rapporté que la cryothérapie guérit 85% à 92% des lésions CIN 2 ou CIN 3 (CIN 2–3) [130].

Une méta-analyse a montré que la thermo-coagulation guérit 85% à 95% des lésions CIN 2–3 [131]. Les études de la méta-analyse utilisaient une plage de températures et de durées pour l'application de la sonde: certaines utilisaient

une température de 100 °C; d'autres utilisaient des températures allant jusqu'à 120 °C. Certaines ont rapporté des applications de 30 secondes et d'autres jusqu'à 40 secondes. La plupart des rapports utilisaient une seule application de la sonde. Une analyse rétrospective récente de données observationnelles a montré que l'efficacité de la thermo-coagulation et de la LLETZ était similaire à 12 mois de suivi [132]. Malgré le nombre limité d'études contrôlées évaluant l'efficacité de la guérison de CIN 3 utilisant la cryothérapie ou la thermo-coagulation, avec un suivi prospectif d'à peine 1 à 2 ans, les informations disponibles montrent que la thermo-coagulation est un traitement très prometteur. La thermo-coagulation semble guérir la plupart des cas de CIN 3, et le temps nécessaire au traitement est une fraction de celle nécessaire à la cryothérapie. Le reste de cette section porte sur la cryothérapie et la thermo-coagulation, dont les caractéristiques sont présentées dans le tableau n°8 et discutées ci-dessous.

❖ La cryothérapie :

La cryothérapie présente plusieurs avantages qui la rende attrayante dans les zones aux ressources limitées. Ce traitement ne nécessite pas d'anesthésie et peut être effectué en clinique externe ou dans le cadre de campagnes au niveau de la communauté. Les complications sont généralement mineures telles que des pertes vaginales ou des saignements ponctuels, avec des complications majeures telles qu'une maladie inflammatoire pelvienne ou un saignement grave, mentionnées comme complications rares.

Tableau 8 : Comparaison des aspects de la cryothérapie et de la thermo-coagulation en tant que traitements ablatifs des lésions précancéreuses du col utérin.

Cryothérapie	Thermo-coagulation
Preuve d'efficacité dans les méta-analyse: taux de guérison de 85% à 92% des lésions CIN 2-3 [130]	Preuve d'efficacité dans les méta-analyse: taux de guérison de 85% à 95% des lésions CIN 2-3 [131].
Le traitement nécessite un cycle de 3 minutes congélation, 5 minutes de pause, de congélation de 3 minutes ou une application unique de 5 minutes.	Le traitement nécessite une application unique de 30 à 45 secondes.
Les procédures de nettoyage et de stérilisation sont simples	Les procédures de nettoyage et de stérilisation sont simples
Convient aux prestataires de santé non médecins (l'évaluation continue du développement professionnel continu et des compétences devrait être intégrée au programme de dépistage et de traitement de l'IVA)	Convient aux prestataires non médecins (l'évaluation continue du développement professionnel continu et des compétences devrait être intégrée aux programmes d'IVA de « dépister et traiter »)
Poids de la bouteille de gaz pleine 15-20 kg	Poids du thermocoagulateur 3,6 kg (première génération)
Nécessite l'achat régulier de gaz comprimé, dont l'approvisionnement est coûteux et souvent irrégulier dans de nombreux pays à faibles ou moyens revenus	Il faut des fonds pour l'investissement initial, mais les coûts de maintenance en cours sont faibles (dans un environnement malawien a montré que la thermo-coagulation génère plus de bénéfice que la cryothérapie après réalisation de 50 traitements)
Ne nécessite pas d'électricité	Nécessite de l'électricité (sur réseau ou sur batterie)
Peu d'effets secondaires rapportés	Peu de cas d'effets indésirables rapportés [131, 133, 134]; effets indésirables mineurs [135]
Ne nécessite pas d'anesthésie	Aucune exigence pour l'anesthésie (des études sur l'expérience des patientes sont en cours)
Les nouveaux modèles d'administration de cryothérapie (CryoPen et CryoPop) sont en cours de développement et d'évaluation; ceux-ci sont robustes, portables et à piles	Les nouveaux modèles récemment sur le marché sont légers, à piles, et / ou solaire (thermo-coagulateur Liger [Lehi, UT, USA] et thermo-coagulateur WISAP C3 [Brunnthal, Allemagne])

L'OMS précise que la cryothérapie ne doit pas être utilisée si la lésion concerne plus de 75% du col de l'utérus, si elle dépasse de plus de 5 mm le bord de la pointe de la sonde de cryothérapie ou si un cancer est suspecté ou diagnostiqué [136]. L'expérience de plusieurs pays montre que 70% à 80% des femmes nécessitant un traitement sont éligible à une ablation par cryothérapie, et 20% à 30% des femmes devraient être orientées vers un établissement de santé en raison de la suspicion de cancer ou de lésions trop importantes pour la cryothérapie et nécessitent une LEEP, ou l'emplacement de la lésion la rend inaccessible avec la cryothérapie.

Deux décennies d'expérience de la cryothérapie dans des environnements à faibles ressources ont révélé plusieurs problèmes logistiques qui rendent sa mise en œuvre difficile dans les pays à faibles ressources. Le gaz réfrigérant est souvent coûteux et sa qualité n'est pas fiable [137]. Remplir un réservoir de 27,27 kg avec de l'oxyde nitreux, assez pour traiter 30 à 40 patientes, peut coûter entre 200 et 400\$ US. Même s'il existe des ressources pour acheter du gaz, l'expédition des réservoirs vers les usines à gaz pour le remplissage pose des problèmes logistiques car dans la plupart des pays à faibles ou moyens ressources, les installations de production de gaz sont limitées dans les zones métropolitaines et aucune dans les zones isolées. Une évaluation réalisée en Ouganda a montré que le pays comptait 25 établissements de santé dotés d'appareils de cryothérapie, mais que près de la moitié d'entre eux n'étaient pas opérationnels faute de gaz [138]. Sur une période de 5 ans au Malawi, seulement 43,3% des femmes inspectées à l'IVA éligibles à la cryothérapie, ont reçu une cryothérapie en raison de difficultés liées à l'administration de la cryothérapie [139].

De nouvelles méthodes de cryothérapie ne faisant pas appel à de grands réservoirs de gaz sont en cours de développement. Par exemple, CryoPen (Southlake, TX, États-Unis) utilise de l'électricité pour refroidir la cryosonde.

Un CryoPen de deuxième génération pour les pays à revenus intermédiaires, conçu pour être plus robuste, plus portable et pour fonctionner avec une pile, est en développement et son efficacité thérapeutique est en train d'être évalué. Un autre outil est le CryoPop (Jhpiego, Baltimore, MD, USA), qui est également en cours d'évaluation.

❖ **L'expérience avec la thermo-coagulation :**

La thermo-coagulation est utilisée pour le traitement de la CIN 3 depuis 3 ou 4 décennies, mais, comme indiqué ci-dessus, la plupart des expériences ont été menées au Royaume-Uni [131, 140]. Cependant, au cours des 5 dernières années, plusieurs pays à faibles ressources ont rapporté des résultats prometteurs avec cette méthode. Nessa et al. [120] ont mis en œuvre la thermo-coagulation dans une étude menée au Bangladesh pour le traitement des lésions CIN 1–2, mais la plupart des cas traités par ablation étaient des CIN 1 et la RAD était proposée à la plupart des femmes présentant des lésions de haut grade. Les auteurs ont rapporté que 95% des patientes traitées par RAD ou par thermo-coagulation avaient éliminé le virus et n'avaient présenté aucun signe de CIN au cours du suivi. Naud et al. [133] ont rapporté que, dans un groupe de 52 femmes, 84% des lésions CIN 2–3 étaient guéries par thermo-coagulation et qu'aucun effet indésirable grave ni complication n'avait été observé. Les patientes étaient sélectionnées pour la thermo-coagulation si les critères de l'OMS pour le traitement par cryothérapie étaient respectés [136]. La plupart des femmes ne rapportaient qu'une douleur légère. Une étude au Cameroun avait pour objectif de déterminer le pourcentage de patientes dépistées positives répondant aux critères de thermo-coagulation, mais n'ayant pas évalué le taux de guérison. Parmi les 121 femmes dépistées positives, 91% étaient éligibles pour ce traitement et 99% avaient reçu leur traitement un mois après le dépistage du cancer du col utérin [135]. Presque toutes les femmes traitées ont rapporté des

écoulements vaginaux jusqu'à un mois après la thermo-coagulation et trois ont eu besoin d'antibiotiques pour des infections vaginales.

Campbell et al. [134] ont rapporté une approche de « dépister et traiter » basée sur l'IVA et la thermo-coagulation au Malawi. Bien qu'il n'y ait pas eu de confirmation histologique des anomalies cervicales, 85% des femmes traitées avaient un résultat IVA négatif après un suivi d'un an, mais seulement 61 femmes sur les 381 initialement traitées sont revenues au bout d'un an. Une analyse ultérieure d'un ensemble de données plus grand du même service après une expérience plus poussée a montré que plus de 90% d'IVA étaient négatives au suivi d'un an (cancer du col de l'utérus, données non publiées). Les auteurs n'ont rapporté aucun effet indésirable grave, et la plupart des femmes ont signalé une douleur mineure; une seule femme a rapporté une douleur importante. Oga et al. [141], ont passé en revue les études ayant utilisé la thermo-coagulation dans le cadre de programmes de dépistage et de traitement basés sur l'IVA dans six sites au Nigéria, qui comprenaient à la fois des femmes positives et négatives au dépistage du cancer du col utérin. Encore une fois, aucune confirmation histologique du diagnostic n'était disponible dans ces rapports. Sur une période de 4 ans, 177 femmes présentant un résultat positif au dépistage ont été traitées et ont eu une visite de suivi à 6 mois. L'échec du traitement est survenu chez 18,3% des femmes dépistées positives et 12,3% des femmes dépistées négatives. La persistance de la maladie a été déterminée à l'aide d'une évaluation d'IVA ou d'IVL. Ces études n'ont pas mesuré la douleur chez les femmes traitées par thermo-coagulation. Bien que des études à ce jour aient utilisé une unité de thermo-coagulation portable pesant 3,6 kg et nécessitant de l'énergie électrique, il existe maintenant des dispositifs de thermo-coagulation portables de deuxième génération, alimentés par batterie, en cours de développement et d'évaluation (Liger Medical, LLC, Lehi, UT USA: identifiant ClinicalTrials.gov: NCT02956239 et WISAP Medical Technology

GmbH, Brunthal, Allemagne.) Légers et portables, ces appareils peuvent traiter environ 20 à 30 femmes par vie de batterie (ou plus si des batteries plus chargées ou plus grandes sont disponibles), évitant ainsi le recours à une source d'alimentation électrique externe. Bien que les rapports sur l'utilisation de la thermo-coagulation dans des environnements à faibles ressources soient encourageants, des recherches sont nécessaires pour répondre à un certain nombre de questions. Premièrement, il est important de déterminer les taux de guérison de la CIN 3 lorsque la thermo-coagulation est utilisée dans des programmes au niveau populationnel dans de tels environnements et que le traitement est administré par du personnel de santé qualifié. Ensuite, il y a quelques cas de douleur chez les femmes recevant le traitement, mais une quantification détaillée est nécessaire pour déterminer si une anesthésie locale devrait être recommandée pour certaines ou toutes les femmes. Il est également important d'évaluer les différences culturelles dans le signalement de la douleur.

❖ **Visualisation des lésions pour traitement destructeur:**

Pour l'utilisation satisfaisante des techniques destructrices, le col de l'utérus doit être visualisé afin de déterminer les lésions pouvant être traitées avec succès par destruction et celles nécessitant une RAD / LLETZ ou une prise en charge du cancer [136]. La technique de visualisation recommandée, telle que l'IVA, nécessite l'application d'acide acétique dilué sur le col de l'utérus pour révéler les lésions sous forme de zones acidophiles. Cependant, le but de cette visualisation est uniquement de déterminer quel traitement / prise en charge est nécessaire, c'est-à-dire s'il existe des contre-indications à l'ablation, et non d'identifier les lésions acidophiles chez les femmes avec un dépistage positif (c'est-à-dire les femmes à HPV positives), qui est l'objectif du dépistage avec l'IVA. Pour éviter toute confusion, un nouveau terme a été proposé c'est-à-dire l'évaluation visuelle du traitement (EVA), afin de le différencier de l'IVA. Dans

un programme de dépistage utilisant l'IVA, l'admissibilité au traitement ablatif par l'EVA est évaluée en même temps que le dépistage (plutôt que de nécessiter d'un deuxième examen pelvien). Cependant, dans un programme de « dépister et traiter » utilisant le test HPV dans lequel toutes les femmes positives pour l'HPV seront soumises à un type de traitement, un examen d'EVA est effectué uniquement pour déterminer si le col de l'utérus peut être traité par une méthode ablatif. Par conséquent, dans cet exemple, une femme positive au HPV pourrait être négative à l'IVA (aucune lésion visible), mais bénéficier du traitement prévu par l'EVA (aucune contre-indication à l'ablation). Comme l'IVA, l'EVA nécessite une formation et un contrôle de la qualité pour assurer l'utilisation correcte des techniques destructrices.

4. MÉTHODOLOGIE

4.1. Cadre de l'étude :

Notre étude s'est déroulée dans la Commune I. Comme toutes les communes du District de Bamako, elle a été créée par l'ordonnance n° 78-32/CMLN du 18 août 1978, abrogée par la loi n° 96-025 du 18 février 1996 fixant le statut spécial du District de Bamako. Elle est une collectivité administrative décentralisée disposant de la personnalité morale et dotée de l'autonomie financière, conformément aux dispositions de la loi n° 93-008 du 11 février 1993 déterminant les conditions de la libre administration des collectivités territoriales. Elle est dirigée par un conseil municipal élu de 41 membres à la tête duquel se trouve le maire de la commune assisté de 5 adjoints.

Elle est située sur la rive gauche du Fleuve Niger, dans la partie orientale du District de Bamako. Elle couvre une Superficie de 34,26 Km² soit 12,83 % de la Superficie totale du District à 267 Km².

La population totale de la commune I : 411586 habitants soit une densité moyenne de 12 014 habitants/km² en 2015. Elle est limitée au Nord et à l'Est par le Cercle de Kati, au Sud par le fleuve Niger et à l'Ouest par la Commune II. Elle comprend 9 quartiers qui sont:

- Banconi, Fadjiguila, Djélibougou, Doumanzana, Boukassoumbougou, Korofina nord, Korofina sud, Mekin sikoro et Sotuba.

Le premier Plan de Développement Socio Sanitaire (PDSC) 1995-1999 de la Commune I avait prévu la création de 10 centres de santé communautaires (CSCoM) dont 9 sont fonctionnelles et un Centre de Santé de Référence (CSRéf).

Le Deuxième PDSC de la Commune I a été élaboré durant la période 2003-2007. Dans ce plan, il était prévu la création de 4 nouveaux CSCom et le renforcement des capacités du CSRéf.

À ce jour, la commune I compte treize aires de santé (CSCom) dont douze fonctionnelles gérées par des associations communautaires et le CSRéf. La Figure n°23 représente la carte sanitaire de la commune I.

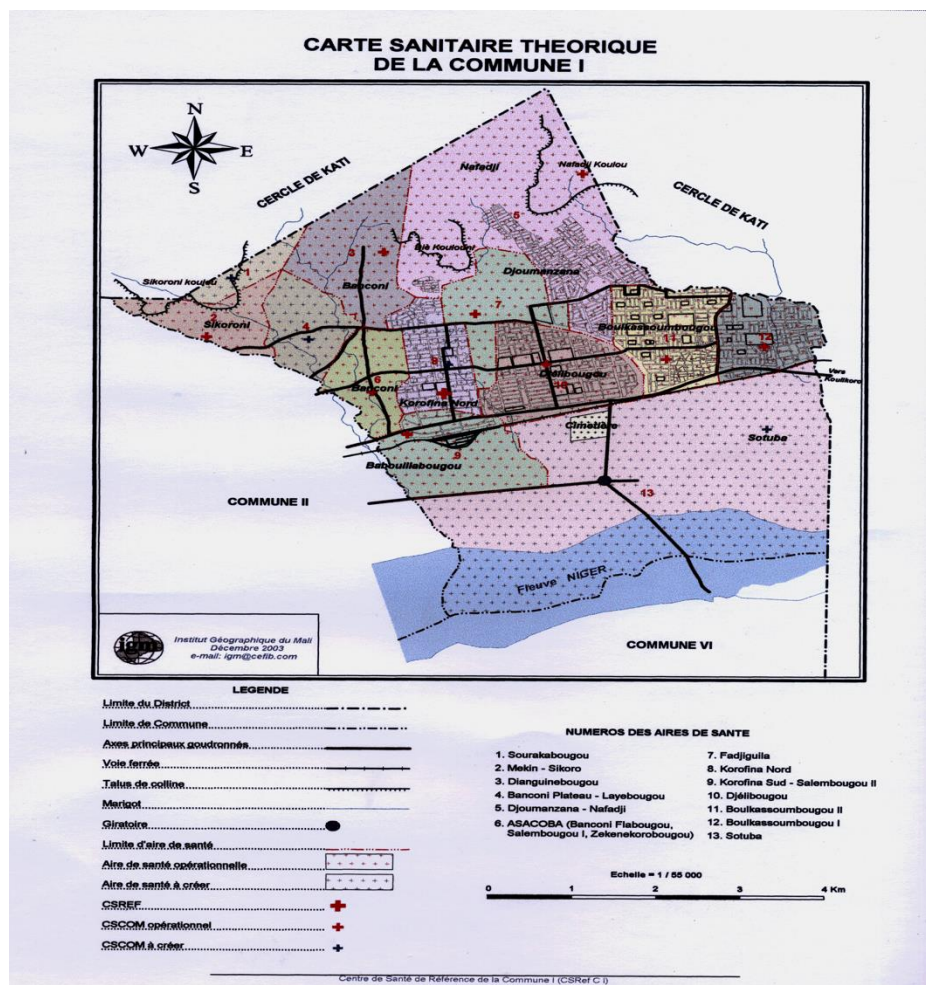


Figure 23 : Carte sanitaire théorique de la commune I

4.1.1. Organisation et rôle des différents centres :

☉ Centres de santé communautaires de la commune I :

Au Mali, l'organisation du système de santé est organisée sous forme de pyramide, dont la base est constituée des CSCom piloté par la communauté qu'ils couvrent. Ce sont des centres de santé de proximité s'occupant des soins primaires y compris le dépistage du cancer du col utérin qui est une activité de routine dans ces centres. Il existe une unité chargée du dépistage du cancer du col utérin du lundi au jeudi de 08h à 16h. Les méthodes d'inspection visuelle à l'acide acétique et au Lugol (IVA/IVL) sont les techniques de dépistage appliquées dans ces centres. Les femmes pour qui les tests sont négatifs sont révoquées pour un autre contrôle une année plus tard ; les anomalies cervicales observées sont référées dans le CSRéf de la commune.

Les agents en charge du dépistage dans les CSCom sont :

- Un médecin DTC ;
- Une sage-femme formée à la technique du dépistage IVA/IVL ;
- Une aide-soignante pour l'entretien et la préparation du matériel de dépistage ;
- Des relais communautaires et des crieurs publics qui vont vers la population pour mobiliser et sensibiliser la communauté des femmes à faire le dépistage du cancer du col.

☉ Centre de santé de référence de la commune I :

Ce centre fut appelé autrefois PMI (protection maternelle et infantile). Il est la première structure sanitaire de la commune. Il occupe la deuxième ligne dans la pyramide sanitaire au Mali. C'est une structure avec un minimum d'organisation et un plateau technique conséquent pour assurer les besoins sanitaires de la population communale. Il comporte plusieurs services en son sein dont le service de gynécologie-obstétrique qui abrite l'unité de dépistage du

cancer du col de l'utérus. Cette unité est chargée de dépister, traiter les lésions de bas grade de confirmées par l'histologie. Aussi, l'approche de « dépister-traiter » pour les anomalies cervicales observées au cours des tests IVA/IVL est-elle appliquée. Elle reçoit également des anomalies cervicales référées à partir des différents CSCom de la commune pour confirmer ou infirmer le résultat des tests réalisés et elle réalise au besoin une biopsie. Les lésions histologiques confirmées de haut grade (CIN2, CIN3) et les lésions invasives du col sont référées au CHU GABRIEL TOURE pour réaliser la colposcopie et la stadification des lésions invasives afin de décider du mode de traitement approprié.

Le personnel en charge du dépistage dans le CSRéf de la commune I est constitué de :

- Un (1) gynécologue obstétricien ;
- Deux (2) sages-femmes formées aux techniques de dépistage IVA/IVL;
- Une (1) aide-soignante pour l'entretien des matériels ;
- Un (1) étudiant thésard en médecine chargé de collecter et saisir les données de la commune ;
- Des relais communautaires et des crieurs publics pour la mobilisation et sensibilisation de population.

4.2. Période d'étude :

L'étude s'est étendue sur une période de huit (8) ans, allant du 01 janvier 2010 au 31 décembre 2017. L'étude s'est déroulée en deux phases : (1) la phase avant campagne s'étend du 01 janvier 2010 au 30 juin 2016; (2) la phase de la campagne de dépistage gratuit du cancer du col utérin « week-end 70 » couvre la période juillet 2016 au 31 décembre 2017.

4.2.1. Population d'étude :

La population éligible avant la période de la campagne était toutes les femmes âgées de 20 ans et plus quel que soit le lieu de résidence. Tandis que la population éligible pendant la période la campagne « week-end 70 » était toutes les femmes résident à Bamako venues pour le dépistage du cancer du col utérin.

4.3. Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive et analytique.

4.3.1. Critères d'inclusion :

- Les femmes ayant eu au moins un rapport sexuel dans leurs vies ;
- Les femmes ayant accepté de faire du dépistage du cancer du col utérin.

4.3.2. Critères de non inclusion :

- Femmes n'ayant pas eu des rapports sexuels ;
- Femmes enceintes ;
- Femmes en période de menstruation ;
- Femmes en post-partum ;
- Celles n'ayant pas acceptées les tests de dépistage ;
- Femmes ayant eu une hystérectomie totale.

4.4. Le déroulement des activités du dépistage :

Matériel de travail :

- une table d'examen avec support pour les jambes ;
- une source lumineuse de bonne qualité pouvant aisément être dirigée vers le col ;
- un spéculum stérile: spéculum de colin ;

- une paire de gants ;
- des écouvillons de coton ;
- une pince pour prendre le coton ;
- une pince à biopsie du col ;
- une pince à cœur (polype) ;
- un haricot ;
- des cupules ;
- une solution d'acide acétique fraîchement préparée à 5% obtenue en ajoutant 5 ml d'acide acétique glacial dans 95 ml d'eau distillée ;
- une solution de Lugol préparée en dissolvant 10 g d'iodure de potassium et 5 g d'iode le tout dans 100 ml d'eau distillée. La solution de Lugol était stockée dans un récipient sombre hermétiquement fermé afin d'éviter l'évaporation de l'iode et la perte de son pouvoir colorant ;
- des flacons pour les biopsies du col ;
- du formol à 10% ;
- des poubelles pour y jeter les écouvillons utilisés ;
- une solution de décontamination pour mettre les matériels souillés ;
- un appareil de cryothérapie ;
- Cryodes,
- Gaz du dioxyde d'azote.

Déroulement du travail :

Les activités du dépistage sont réalisées tous les jours ouvrables dans les différents CSCom et CSRéf de la commune I depuis le début de la mise place du programme de dépistage du cancer du col dans ces centres. Cependant, pour renforcer ce programme de dépistage la campagne populaire de masse « Week-end 70 » a été organisée en collaboration avec les femmes d'Orange-Mali, pour une période de 18 mois soit du 30 juin au 31 décembre 2017 dans tous les

centres de santé de Bamako dont la commune I. Elle s'est déroulée de manière active dans trois (3) CSCCom et le CSRéf. L'objectif de cette campagne était de dépister 70% des femmes de la commune I. Une grande stratégie de communication a été mise en place par les organisateurs de la campagne pour sensibiliser, mobiliser et inciter la population de la commune à faire le dépistage du cancer du col utérin dans les différents centres de la commune. Les émissions radiophoniques et télévisées (Top étoiles, samedi loisir, AW NI SOGOMA) ont été animées, des rassemblements populaires des associations féminines, des leaders religieux et d'autres acteurs ont participé à la mobilisation. Les affiches et les banderoles ont été érigés et on pouvait y voir le slogan « **je veux éviter le cancer du col, j'adhère au dépistage** ».

Les tests d'inspections visuelles IVA-IVL ont été réalisés chez toutes les femmes qui se sont présentées aux différents centres de santé. Les femmes présentant des anomalies aux tests dans les CSCCom étaient référées au CSRéf de la commune I pour réaliser un deuxième test de dépistage de confirmation puis biopsies si les anomalies étaient présentes. Les tests positifs ont fait l'objet d'une biopsie et les pièces ont été fixées et envoyées pour examen histologique afin de définir la lésion. Un étudiant en médecine était chargé de suivre les femmes ayant des anomalies observées aux CSCCom en les accompagnant au CSRéf de la commune I.

Prise en charge des lésions :

La prise en charge des lésions histologiques de bas grade et des anomalies cervicales observées aux tests IVA/IVL dans le cadre de l'approche de « dépister et traiter » ont été faite au CSRéf de la commune I par le médecin gynécologue à travers la cryothérapie, les antibiotiques et les antiseptiques vaginaux. Les autres types lésions c'est-à-dire les lésions de haut grade et invasives étaient référées au CHU Gabriel Touré pour la prise en charge.

Suivi des lésions :

Les anomalies et les lésions de bas grade traitées au CSRéf étaient suivies pendant une période d'un an répartie en 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois jusqu'à la cicatrisation complète de la lésion avant d'être intégré au programme normal du dépistage c'est-à-dire un dépistage annuel. Les lésions persistantes pendant 6 mois après traitement étaient référées au CHU Gabriel Touré pour colposcopie.

4.4.1. Collecter des données :

Les données ont été collectées par l'étudiant en fin cycle médical (thésard), les informations sur le dépistage et le traitement étaient portés sur une fiche d'enquête (F2) et les informations sur la pièce de biopsie étaient portées sur la fiche F4. Les données ont été saisies à l'aide des logiciels Access 2010 et SPSS (12.0, 16.0, 20.0) par l'étudiant en année de thèse sous la supervision du gynécologue du service. Le tableau n°9 présente la liste des variables recueillies.

Tableau 9: 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	Nombre total de grossesse	Lecture

Variable	Type	Échelle de mesure	Technique de collecte
	discontinue		
Jonction visible	Qualitative catégorielle	1=complètement 2= partiellement 3= pas du tout	Examen physique
Contraception	Logique	1=oui 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 2= 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

4.4.1.1. Contrôle de qualité :

Chaque trimestre, une équipe de supervision dirigée par un gynécologue du centre de référence et la sage-femme responsable de l'unité de dépistage faisait le tour des CSCom pour évaluer et noter les agents responsables du dépistage du cancer du col utérin. Les imperfections constatées au cours de cette visite étaient notés et les agents responsables étaient convoqués pour des stages de perfectionnement afin d'améliorer la qualité du dépistage.

C'est dans le but de maintenir et renforcer ces contrôles de qualité qu'une équipe de supervision plus performante a été mise en place lors de la campagne de dépistage « Week-end 70 ». Ces contrôles se faisaient de façon hebdomadaire dans les centres impliqués dans la campagne, cette équipe était dirigée par le coordinateur de la campagne Professeur en gynécologie Obstétrique, un Professeur en anatomo-pathologie et cytologie, un maître-assistant en gynécologie-obstétricien et une représentante de la femme d'orange Mali. Une réunion mensuelle entre les unités de dépistage du cancer du col utérin était organisée chaque dernier jeudi du mois au CHU- Gabriel Touré avec le Professeur coordinateur du dépistage pour souligner les problèmes afin de trouver les solutions.

Définition opératoire :

La définition de certains concepts est utile pour cette étude.

- **Lésions précancéreuses du col : ou néoplasie intra épithéliale CIN, ou dysplasie** : Les états précancéreux du col sont l'ensemble des pathologies à potentiels malins du col de l'utérus
- **La néoplasie intraépithéliale** (néoplasie intra-cervicale CIN) : elle est caractérisée par des cellules atypiques se développant à partir de la jonction cylindro-malpighienne et de la zone de transformation anormale.
- **Dysplasie légère ou lésion de bas grade** : Lorsque l'épithélium malpighien est atteint sur son tiers inférieur.

- **Dysplasie de haut grade** : Lorsque l'épithélium malpighien est atteint sur son deux tiers inférieur ou sur toute sa hauteur.
- **Carcinome in situ** : Lorsque tout l'épithélium malpighien est atteint sans dépasser la membrane basale.
- **Cancer invasif du col utérin** : Lorsque l'envahissement de l'épithélium malpighien a dépassé la membrane basale.
- **La gestité** : c'est le nombre de grossesses au cours de vie.
- **Primigestes** : les femmes qui sont à leur première grossesse.
- **Multigestes** : les femmes qui ont fait entre deux et six grossesses.
- **Grandes multigestes** : les femmes qui ont fait plus de six grossesses
- **Suivi** : ensemble d'opérations consistant à suivre et à contrôler un processus pour parvenir dans les meilleures conditions au résultat recherché.
- **Contraception** : c'est l'ensemble des méthodes adoptées permettant un espacement des naissances.
- **Polygamie** : c'est le fait qu'un Homme possède deux ou plusieurs conjointes légitimes.

4.5. Analyse statistique :

Étant donné que plusieurs femmes ont fait leur dépistage dans un autre centre hors de leur commune, toutes les femmes ont été reclassées par commune selon leur quartier de résidence. Les analyses statistiques ont été effectuées sur le logiciel SAS 9.4. Des statistiques descriptives ont été présentées sous forme de moyennes, médianes et pourcentage selon le type de variables. L'identification des facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses a été effectuée par régression logistique multivarié. Pour le calcul de la couverture en dépistage, les données sur la population féminine âgée de 15 ans

et plus par aire de santé et par commune ont été obtenues auprès du système d'information sanitaire. Certaines fiches de dépistage ont été perdues, ainsi les données groupées recueillies par les superviseurs lors des visites ont été utilisées pour corriger le nombre réel de femmes dépistées par commune. La couverture a été calculée en divisant le nombre de femmes dépistées par le nombre total de femmes âgées de 15 ans et plus par aire de santé.

4.6. Aspects éthiques :

Tous les aspects éthiques ont été respectés depuis le début jusqu'à la fin de ce travail. Ce travail concerne les cancers gynécologiques notamment le cancer du col à travers le dépistage dans le secteur de la santé de reproduction et sexuelle de la femme. Les secrets médicaux et l'anonymat des femmes ont été respectés dans le fond et dans la forme dans ce travail.

5. RÉSULTATS

5.1. Description générale :

Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017, 20417 femmes résidant dans la commune I ont été dépistées pour le cancer du col de l'utérus. Parmi ces femmes, 13620 femmes avaient une fiche de dépistage bien complétée pour l'ensemble des variables. Ce sont ces cas qui ont permis l'analyse au niveau individuel.

5.2. Profil des femmes:

L'âge médian de ces femmes était de 34 ans avec des interquartiles Q1 et Q3 de 26 ans et 44 ans respectivement. Les tranches de 25 – 29 ans et 30 – 34 ans étaient les plus représentées (Figure n°24). Les femmes de moins de 20 ans et celles de 60 ans et plus présentaient moins de 10% respectivement.

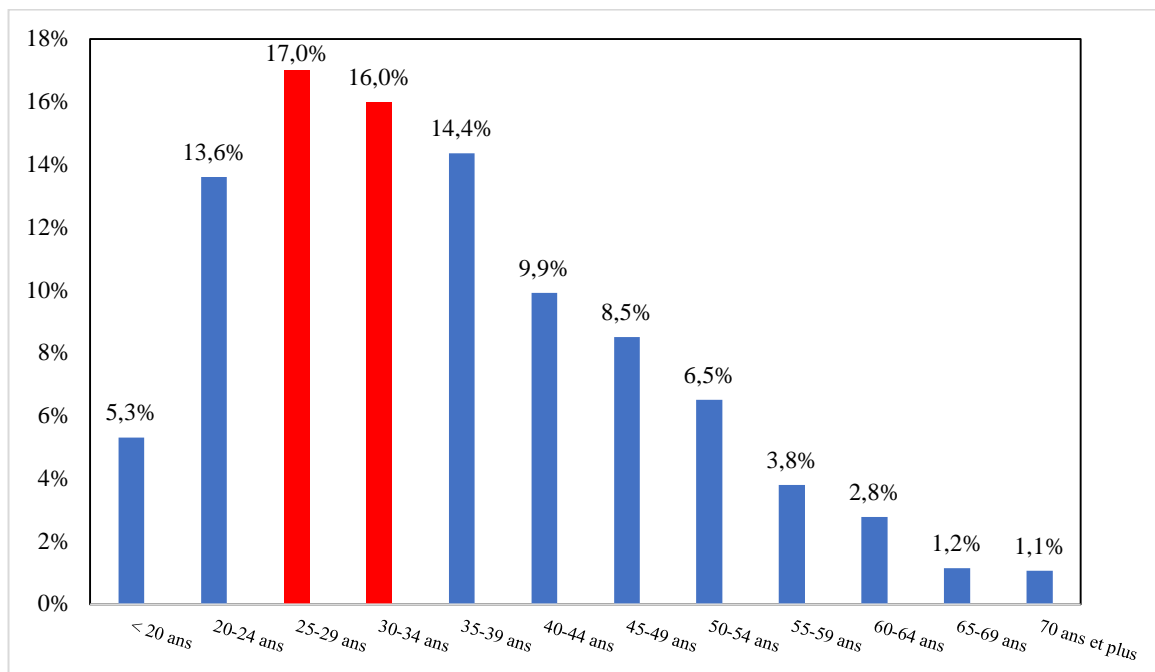


Figure 24 : Répartition des femmes selon les tranches d'âge.

❖ Répartition des femmes selon les années de naissance :

Nous avons observé que les femmes nées entre 1975 – 1984 et celles nées entre 1985 – 1994 étaient les plus représentées avec une proportion de 27,4% et 31,8% respectivement (Figure n°25).

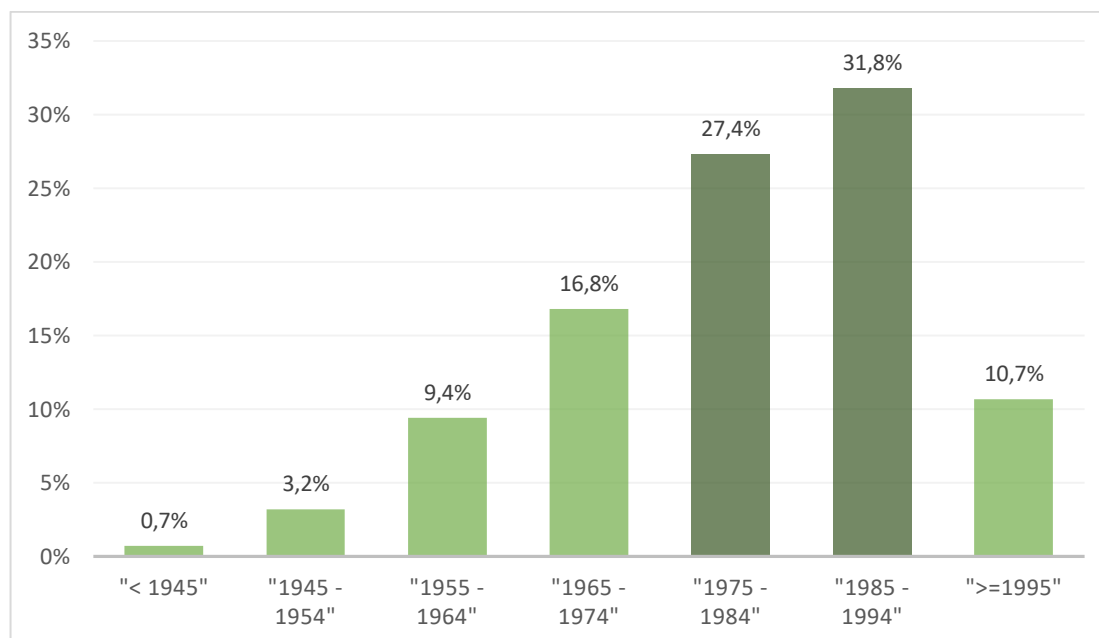


Figure 25 : Répartition des femmes selon les années de naissance.

❖ Situation matrimoniale :

Parmi les femmes dépistées, 32% étaient dans un mariage polygamique (Figure n°26); tandis que 36% des femmes n'étaient pas en union. Sur la Figure no27, nous observons une diminution exponentielle de la pratique de la polygamie dans le temps. Cependant, quelle que soit l'année de naissance, la proportion de femmes vivant seules est supérieure ou égale à 32%.

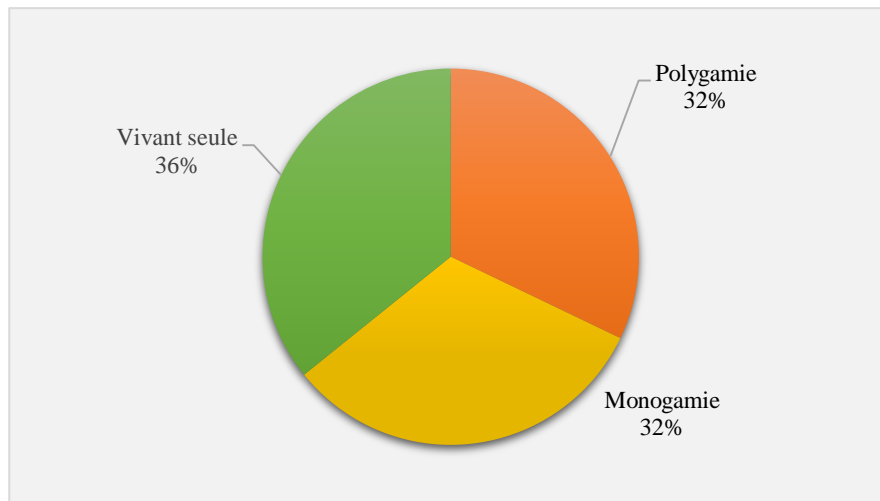


Figure 26 : Répartition des femmes selon le régime matrimonial.

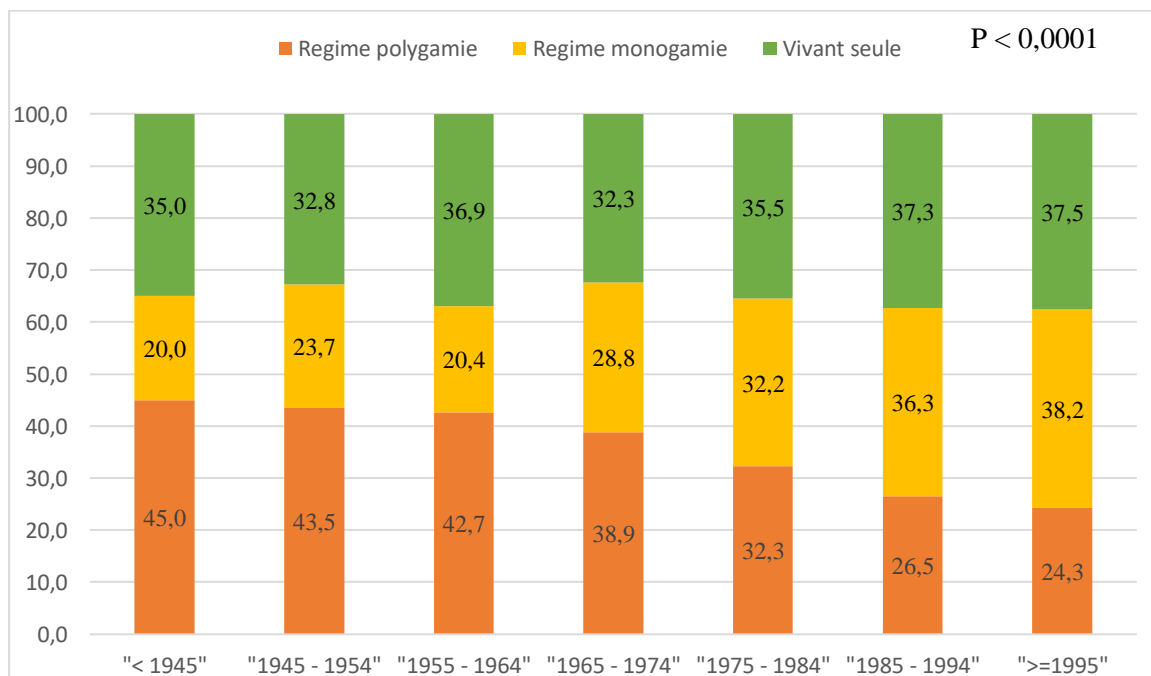


Figure 27 : Répartition des femmes selon les années de naissance et la pratique de la polygamie.

❖ Utilisation des méthodes contraceptives :

Seulement 18,5% des femmes ont rapporté avoir utilisé des moyens de contraception au moins une fois au cours de la vie (Tableau n°10).

Tableau 10 : Répartition des femmes selon les méthodes contraceptives.

	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Utilisation de méthode contraceptive	2523	18,5%
Pas d'utilisation de méthode contraceptive	11097	81,5%
Total	13620	100%

❖ **La gestité :**

Les femmes multigestes étaient les plus représentées (29,9%), suivies des paucigestes (26,8%), Figure n°28). Par ailleurs, nous observons sur la Figure n°29 que plus de 65% des femmes nées vers 1945 étaient des grandes multigestes. Aussi, la grande multigestité diminue-t-elle dans le temps. Cette différence était statistiquement significative selon le test de Khi-carrée de Pearson ($p < 0,0001$).

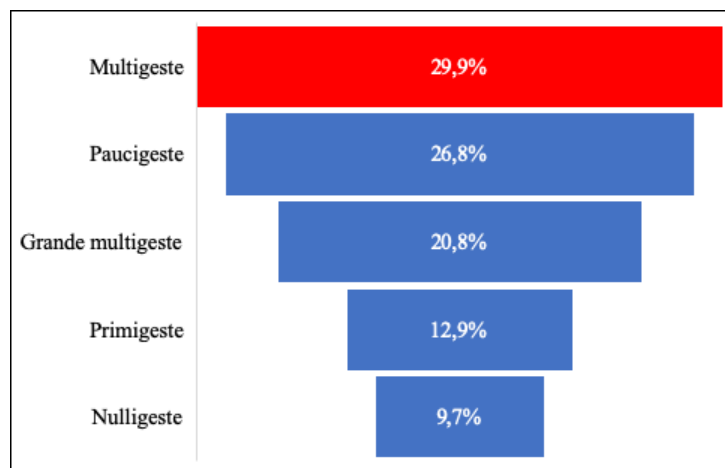


Figure 28 : Répartition des femmes selon la gestité.

Note : 634 valeurs étaient manquantes.

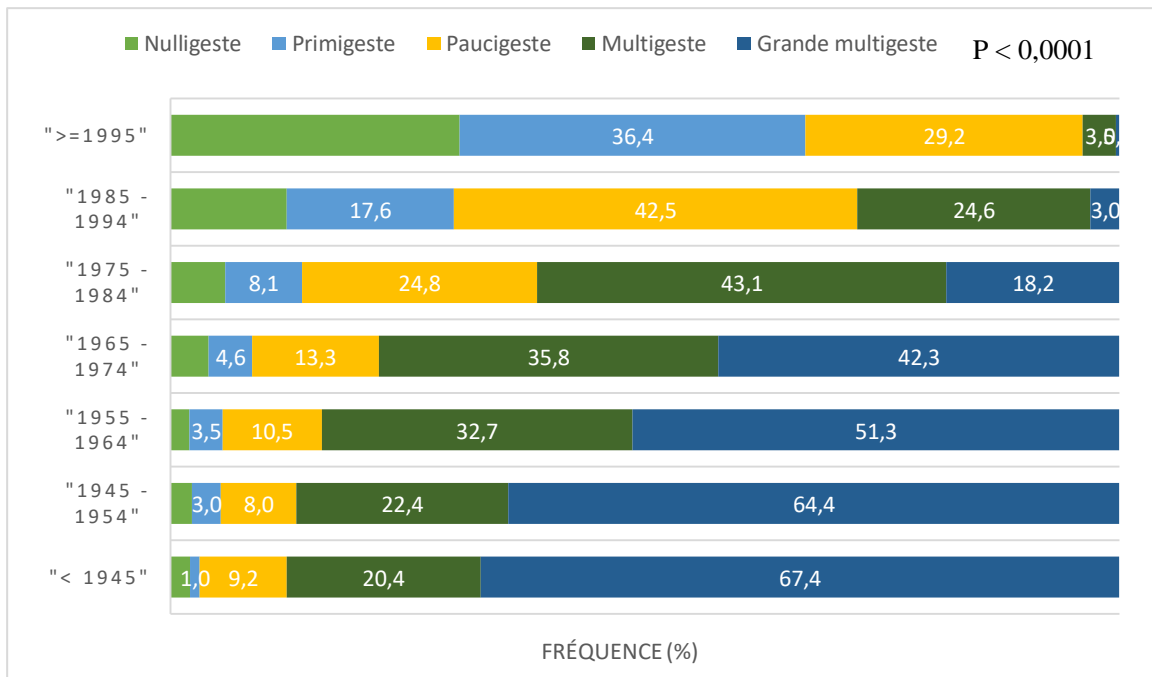


Figure 29 : Répartition des femmes selon la gestité et les années de naissance.
 Note : 634 valeurs étaient manquantes.

❖ **Mode d'admission :**

Enfin, 13418 femmes sont venues d'elles-mêmes pour le dépistage, tandis que 135 femmes ont été référées (Figure n°27).

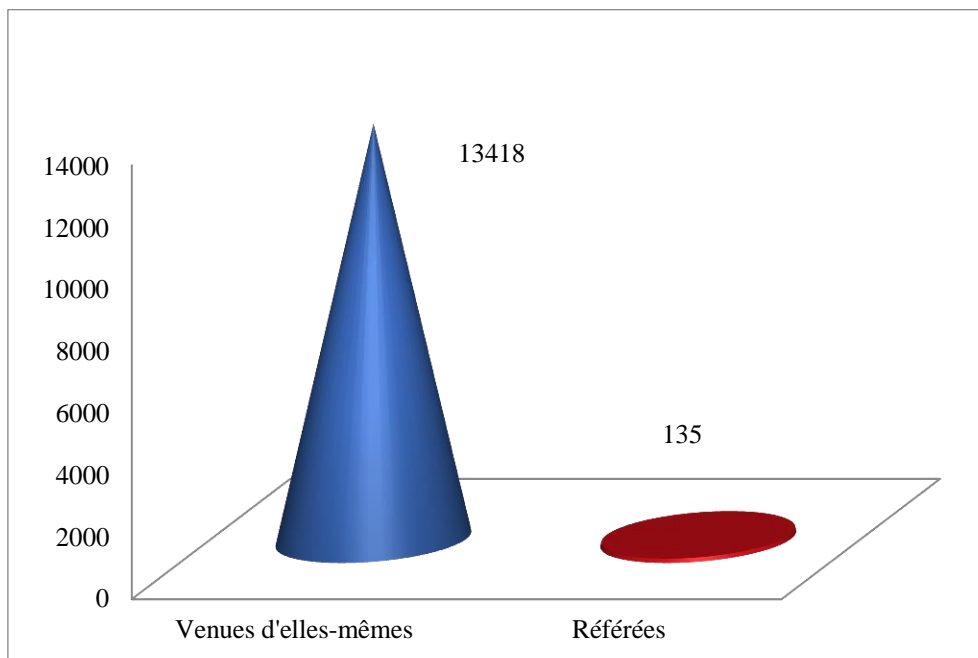


Figure 30 : Répartition des femmes selon le mode d'admission.
 Note : 67 valeurs étaient manquantes

5.3. Dépistage du cancer du col utérin :

Nous avons observé une augmentation exponentielle du nombre de femmes selon l'année. Toutefois, c'est en 2016 et 2017 que plus de femmes ont été dépistées pour le cancer du col utérin. Cette période correspond à la période de campagne de dépistage gratuit « week-end 70 », Figure n°31.

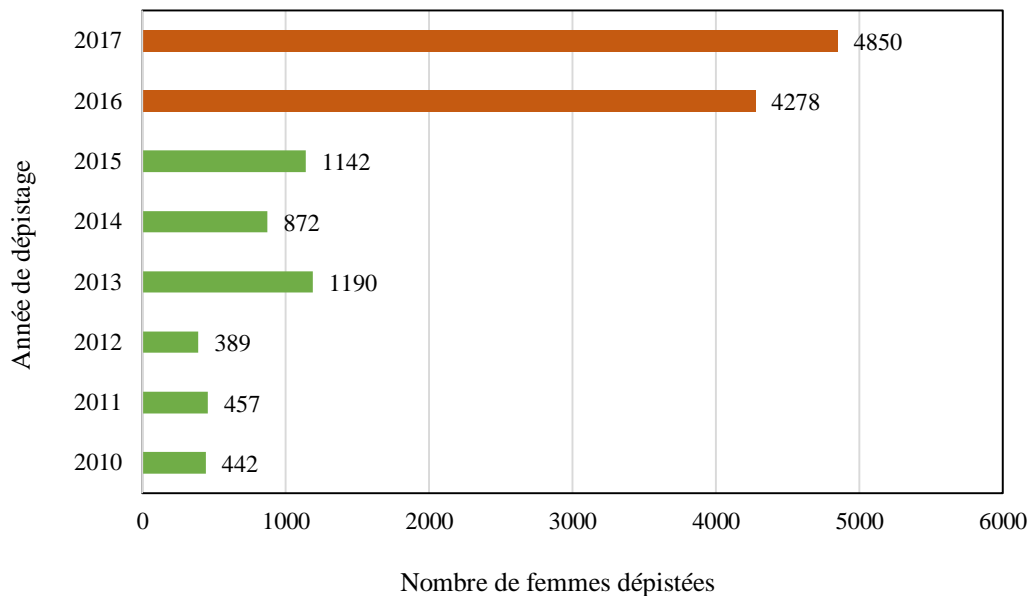


Figure 31 : Répartition des femmes dépistées selon l'année.

5.3.1. Anomalies cellulaires à l'aide des tests visuels (IVA/IVL) :

Le Tableau n°10 représente les résultats du test IVA. Parmi les femmes dépistées provenant de la commune I, 603 tests étaient positifs à l'IVA et 140 cas de cancer suspects ont été observés. Ainsi, la prévalence des anomalies cellulaires détectées à l'IVA était de 4,5% (603/13464).

Nous avons également trouvé que 644 tests étaient positifs à l'IVL et 140 cas de suspicion de cancer (Tableau n°11). La prévalence des anomalies cellulaires détectées à l'IVL était de 4,5% (644/13464).

Tableau 11 : Résultats du test IVA.

	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Négatif	12861	94,5%
Positif	603	4,5%
Suspicion du cancer	140	1,0%
Total	13604	100%

* 16 valeurs manquantes.

Tableau 12 : Résultats du test IVL.

	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Négatif	12820	94,3%
Positif	644	4,7%
Suspicion du cancer	140	1,0%
Total	13604	100%

5.3.2. Lésions précancéreuses et cancéreuses confirmées à l'histologie:

Une biopsie a été effectuée chez toutes les femmes ayant un test IVA/IVL positif de même que les cas de suspicion de cancer. La prévalence des lésions précancéreuses selon l'histologie était de 1,8% (242/13500) et celle de lésions cancéreuses était de 1,2% (156/13500), Tableau n°13.

Tableau 13 : Résultats des biopsies réalisées

Diagnostic histologique	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Normal	13181	97,0
Atypique/CIN1/Infection à HPV	162	1,2
CIN2	55	0,4
CIN3	32	0,2
Carcinome épidermoïde	146	1,1
Adénocarcinome	10	0,1
Total	13586	100%

* 34 valeurs manquantes.

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

Nous observons sur la Figure n°32 une différence significative de la fréquence de lésions selon le mode d'admission des femmes selon le test exact de Fisher ($p = 0,004$).

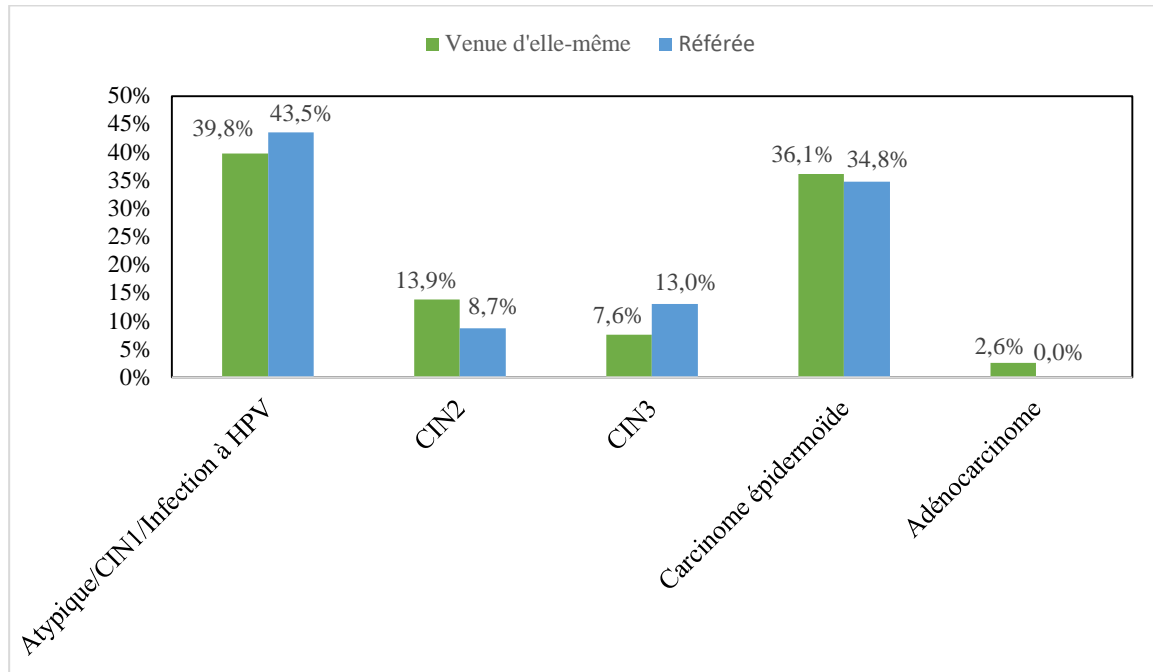


Figure 32 : Répartition des femmes selon le mode d'admission.

5.3.4. L'âge moyen des femmes selon le type des lésions précancéreuses et cancéreuses:

Les femmes ayant une lésion CIN 1 ou CIN2 étaient plus jeune avec un âge moyen de 37 ans et 34,6 ans respectivement, tandis que l'âge moyen des femmes avec un carcinome épidermoïde était de 49,7 ans et de 54,1 ans pour l'adénocarcinome (Figure n°33). Environ, 13 ans étaient nécessaires entre la CIN et la survenue du cancer invasif.

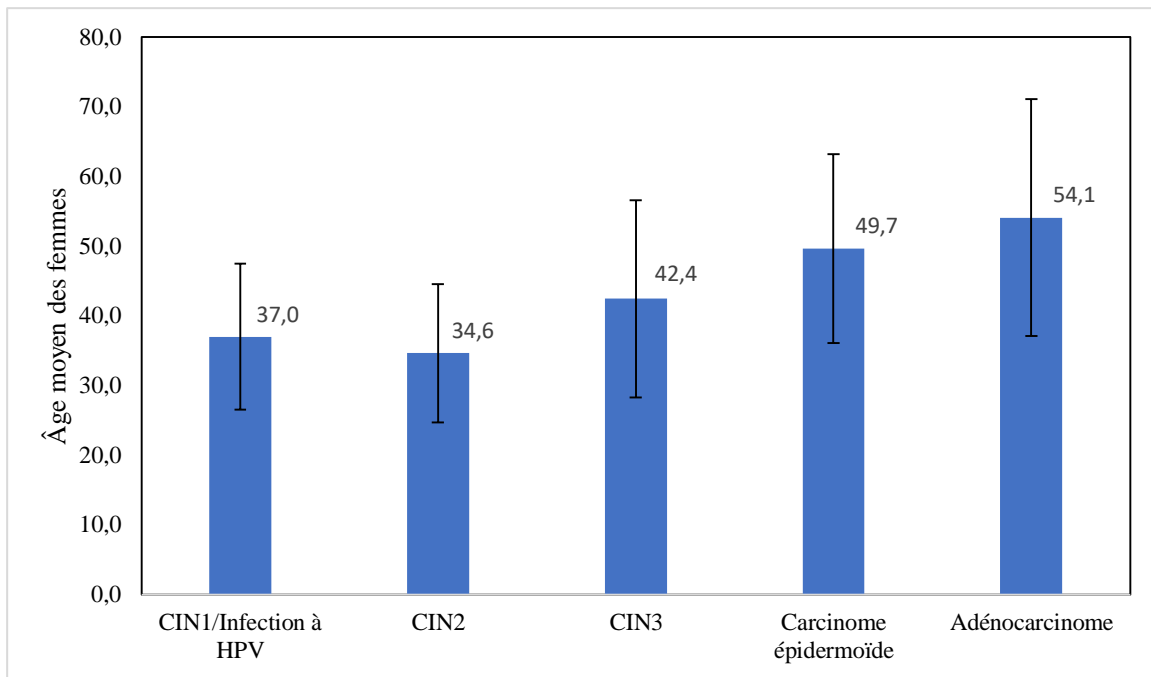


Figure 33 : Âge moyen des femmes avec lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

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

Nous avons observé que plus l'âge avançait, plus la prévalence des lésions précancéreuses diminuait, tandis que celles des lésions cancéreuses augmentait, Figure n°34. Cette tendance était statistiquement significative selon le test Khi-Carré de Pearson ($P < 0,0001$).

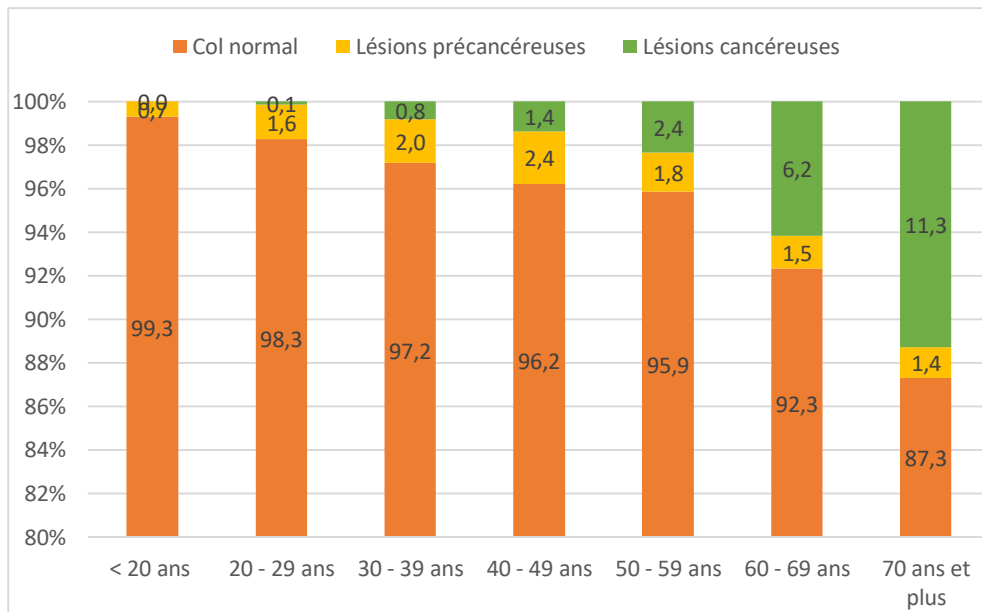


Figure 34 : Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge.

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

Nous observons sur la Figure n°35 que les fréquences des lésions précancéreuses et cancéreuses augmentaient avec la gestité presque dans tous les cas.

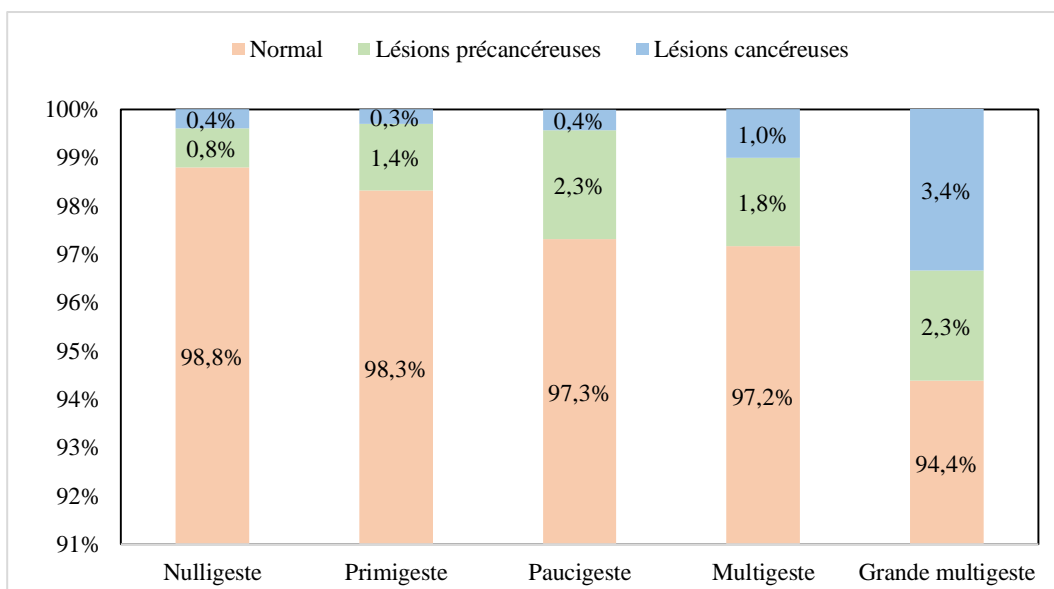


Figure 35 : Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité.

5.3.6. Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'année:

Sur la Figure n°36, nous observons une diminution de la prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses à partir 2014.

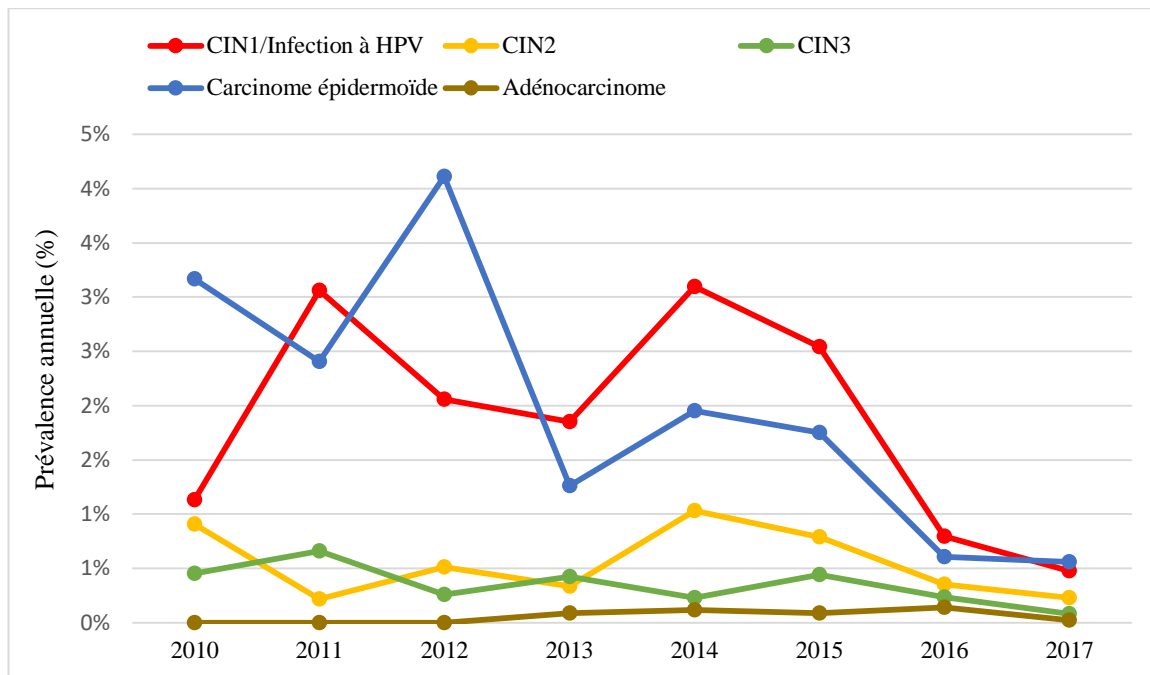


Figure 36 : Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

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

Dans le Tableau n°14, nous observons que le risque des lésions précancéreuses et cancéreuses augmente avec l'augmentation de l'âge. Ainsi, à partir de 30 ans le risque de lésions est multiplié par 2 fois ou plus par rapport aux jeunes femmes de moins de 20 ans. Ce risque est presque exponentiel jusqu'aux âges extrêmes à 70 ans et plus où le risque est multiplié par 16 fois. La grande multigestité multipliait le risque de survenue de lésions précancéreuses et cancéreuses par 2,1 fois lorsque comparée à la nulligestité. Enfin, le risque de survenue des lésions précancéreuses et cancéreuses était plus

élevé chez les femmes ayant utilisé des méthodes contraceptives au moins une fois au cours de la vie (OR = 1,89; IC à 95% : 1,49 – 2,40).

Tableau 14 : Facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin selon le modèle de régression logistique.

	ORa	IC à 95%	
Âge en année			
< 20 ans	1,00	-	
20 – 24 ans	1,77	0,67	4,67
25 – 29 ans	2,54	0,99	6,53
30 – 34 ans	2,87	1,11	7,41
35 – 39 ans	3,96	1,54	10,18
40 – 44 ans	4,26	1,63	11,12
45– 49 ans	4,27	1,62	11,22
50 – 54 ans	5,02	1,89	13,37
55 – 59 ans	3,73	1,31	10,61
60 – 64 ans	9,22	3,40	25,05
65 – 69 ans	7,93	2,59	24,22
70 ans et plus	16,40	5,71	47,09
Gestité			
Nulligeste	1,00	-	
Primigeste	1,23	0,65	2,32
Paucigeste	1,59	0,91	2,78
Multigeste	1,30	0,74	2,29
Grande multigeste	2,10	1,18	3,72
Régime matrimonial			
Monogamie	1,00	-	
Polygamie	1,08	0,86	1,37
Vivant seule	0,70	0,52	0,93
Utilisation de méthode contraceptive			
Oui	1,89	1,49	2,40
Non	1,00	-	

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

Nous remarquons que la RAD et la radio-chimiothérapie étaient les traitements les plus réalisés (Tableau n°15). Les lésions précancéreuses CIN2 et

CIN3 ont bénéficié de la RAD, tandis les carcinomes épidermoïdes et d'adénocarcinomes ont bénéficié de la radio-chimiothérapie (Figure n°37)

Tableau 15 : Distribution des traitements effectués auprès des femmes dépistées pour le cancer du col utérin.

Traitements effectués	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Rassuré/conseil	73	18,5
Cryothérapie	79	20,1
RAD	89	22,6
Électrocautérisation	1	0,3
Orienté vers Gabriel Touré	2	0,5
Hystérectomie	6	1,5
Wertheim	9	2,3
Radio-chimiothérapie	92	23,4
Soins médicaux simples	43	10,9

* 11 valeurs manquantes.

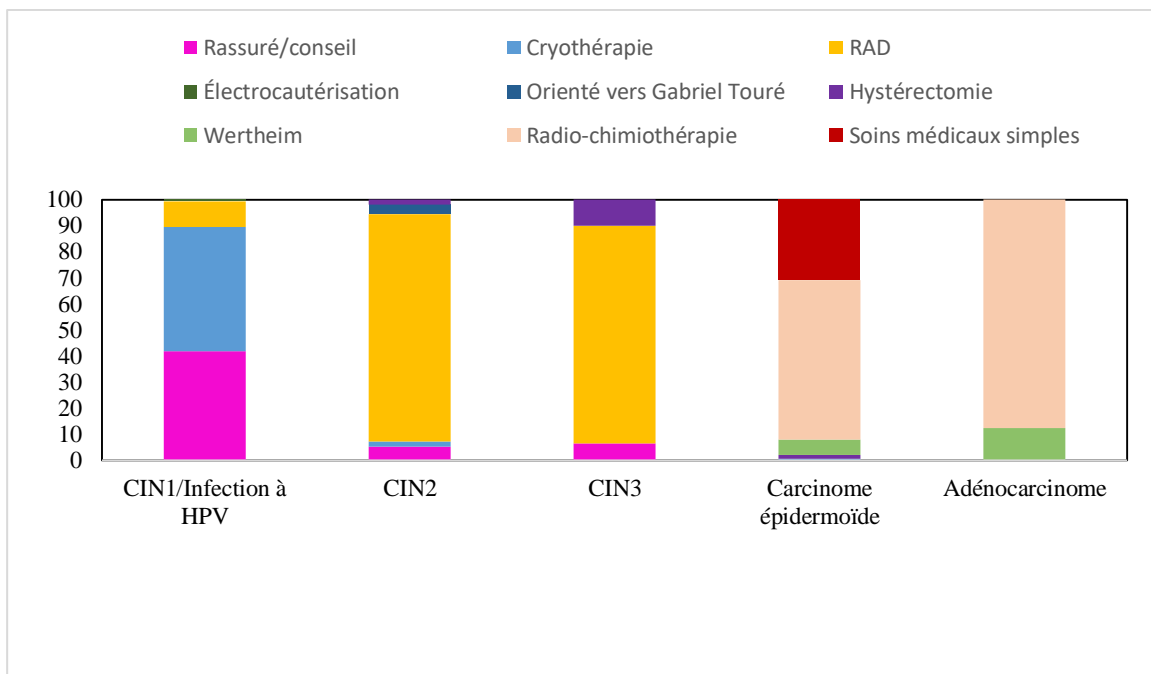


Figure 37 : Traitements réalisés selon le type de lésion.

5.4.1. Suivi des femmes avec lésions précancéreuses :

Nous remarquons sur la Figure n°38 que les femmes ayant des lésions CIN1 adhéraient moins bien au suivi. Seulement, 40% sont revenues à la visite de suivi à 1 mois et à 12 mois. Cependant, le taux de rétention était très bon chez les femmes atteintes de lésions CIN 2 et CIN3. Les taux de suivi à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois étaient supérieurs à 60%.

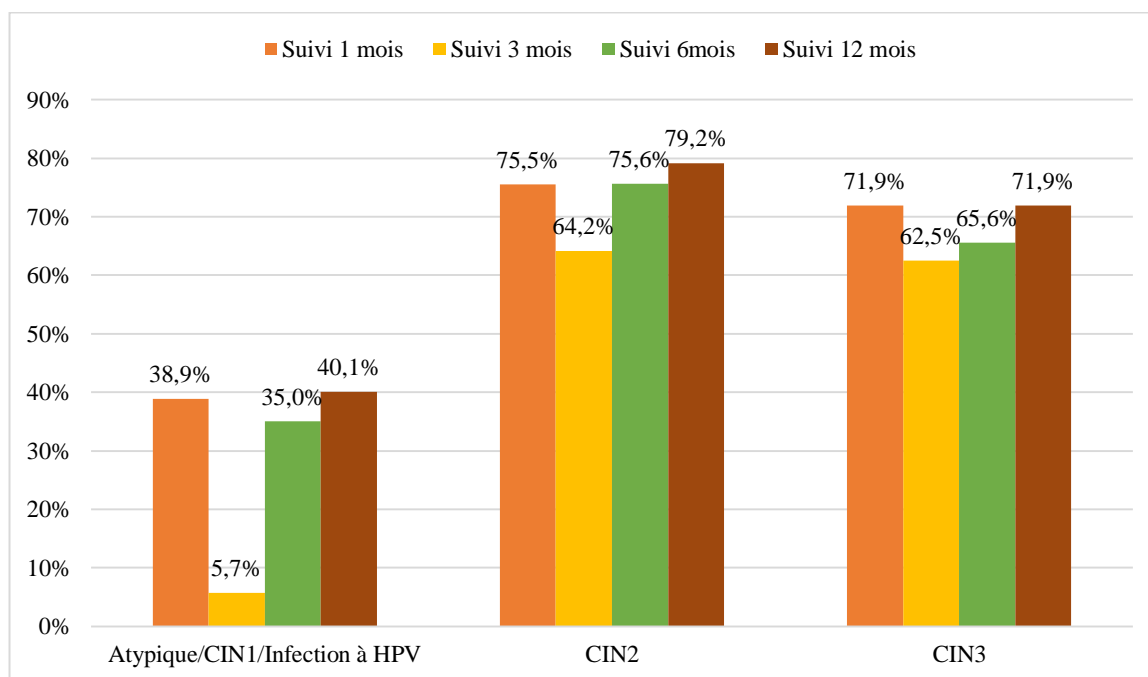


Figure 38 : Suivi des femmes avec lésions précancéreuses du col utérin.

5.5. Couverture en dépistage :

La couverture globale des femmes provenant de la commune I a été à 14,3%. Ce sont les femmes âgées de 30 – 34 ans et 35 – 39 ans qui adhéraient plus au dépistage où la couverture en dépistage était respectivement de 40,9% et 45,7% (Figure n°39). Les femmes de moins de 20 ans et celles de plus de 70% avaient la plus faible couverture en dépistage avec un taux de couverture de 7,3% et 7,6% respectivement. Nous avons également observé une variation de la couverture en dépistage selon les aires de santé (Tableau n°15). Ainsi, l'aire de

santé ayant la plus grande couverture en commune I était l'ASACOBA (45,5%), alors l'aire ayant la plus faible couverture était l' ASACODJAN (0,4%).

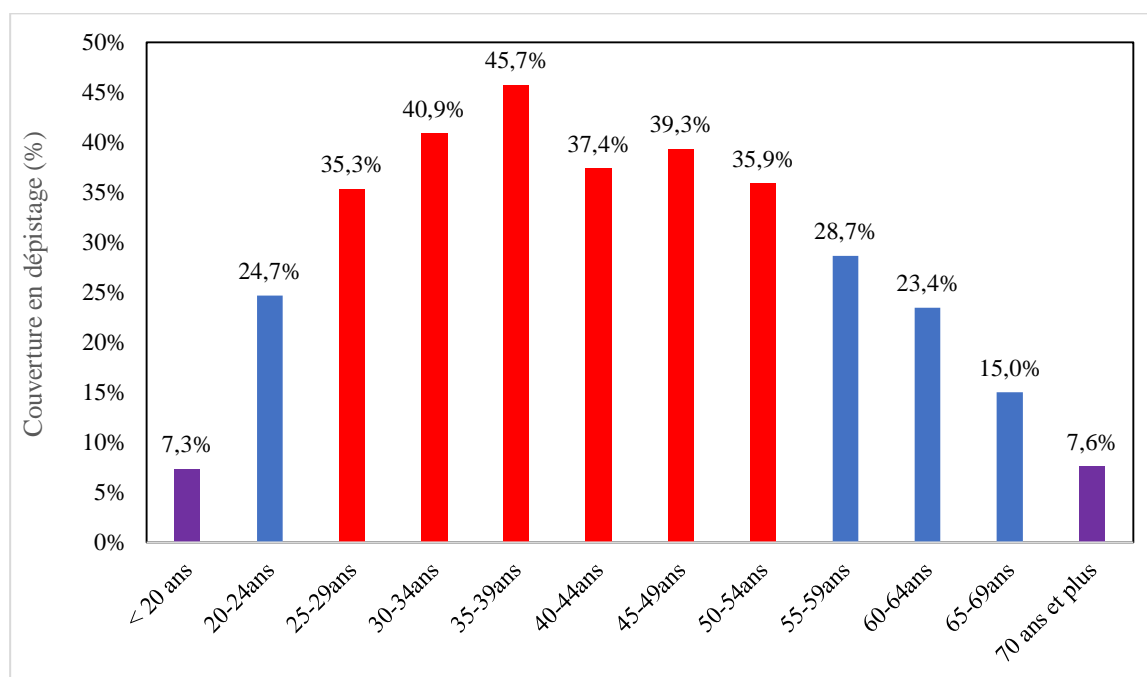


Figure 39 : Couverture en dépistage selon les tranches d'âges.

Tableau 16 : Couverture en dépistage selon les aires de santé.

Aires de sante	Nombre de femmes dépistées	Nombre total de femmes de 15 ans et plus	Couverture en dépistage (%)
ASACONORD	1793	16197	11,1%
ASACOBUL	2808	16212	17,3%
ASACODJAN	72	16856	0,4%
ASACODJE	2695	24816	10,9%
ASACOMSI	1985	21616	9,2%
ASACODOU	2163	39840	5,4%
ASACOS	991	3482	28,5%
ASACOFADJI	1727	4760	36,3%
ASACOBA	6184	13657	45,3%

6. DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude transversale portant sur les données de dépistage du cancer du col utérin chez les provenant de la commune I du District de Bamako pour la période du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017. Nos principaux constats se résument comme suit : (1) une forte adhésion au dépistage des femmes âgées de 20 – 39 ans; (2) un taux couverture en dépistage de 35% ou plus chez les femmes de 25 – 54 ans et une faible couverture en dépistage chez les femmes de 55 ans et plus; (3) une prévalence modérée des anomalies cervicales détectées par IVA/IVL; (4) une faible prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin et une diminution des prévalences annuelles de ces lésions à partir de 2014; (5) un jeune âge au moment du diagnostic du cancer du col utérin; (6) des facteurs de risque dominés par l'âge et la grande multigestité.

Nous avons observé une forte adhésion au dépistage des jeunes dames (20 – 39 ans); la couverture en dépistage chez ces femmes était supérieure à 35%. Ce taux de couverture du dépistage du cancer du col utérin est élevé par rapport aux résultats d'autres pays africains, asiatiques et pays à moyens revenus. En effet, le taux de couverture rapporté en Tanzanie était de 21% [142]; 6,5-19,1% au Brésil [142]. Cependant, le taux de couverture en dépistage était moins de 10% chez les femmes de 60 ans et plus. Ce constat s'explique en partie par le faible niveau de sensibilisation, l'accès limité aux services de dépistage, etc. En effet, les messages de sensibilisation et d'information sur le dépistage du cancer du col utérin se font à travers les médias locaux, les messages textes téléphoniques, lors des consultations prénatales, etc. Ces différents moyens de communication touchent plus facilement les jeunes dames par rapport aux femmes âgées. Plusieurs études rapportent l'impact positif de sensibilisation sur l'adhésion au

dépistage du cancer du col utérin. En effet, l'envoi d'invitations, de rappels et de diverses formes de communication aux femmes éligibles pour le dépistage du cancer col utérin s'est avéré efficace pour l'augmentation du taux de participation [142]. Une seule étude évaluant l'effet des campagnes éducatives de masse en Australie a rapporté un effet significatif où une augmentation de la participation à 100% a été notée (RR = 2,00 IC à 95% de 1,53 à 2,61) [142]. Dans une étude réalisée au Nigéria, la connaissance sur le cancer du col utérin et le dépistage a été remarquablement augmentée dans le groupe d'intervention. Le groupe de contrôle n'a pas connu de changement significatif dans les niveaux de sensibilisation et d'information sur le cancer du col utérin et au dépistage. Il y avait une différence statistiquement significative entre les deux groupes après l'intervention. Cette étude a également montré une amélioration significative de la perception sur le cancer du col de l'utérus chez les femmes du groupe d'intervention. Elles étaient plus en mesure d'évaluer leur risque individuel de cancer du col utérin. Par ailleurs, une intervention éducative dirigée par les médias a réussi à accroître la reconnaissance et l'intention de réaliser des tests de dépistage [142]. Aussi, des informations transmises sur le dépistage par des promoteurs (éducateurs non professionnels de la santé) ont réussi à inciter des femmes hispaniques à se faire dépister pour le cancer du sein et du col utérin [142]. Nos résultats sur le taux de couverture en dépistage chez les jeunes dames sont encourageant. Toutefois, il y a une nécessité de développer des stratégies de communication adaptées aux femmes plus âgées.

La prévalence des anomalies cervicales détectées dans notre étude était de 4,5% pour les tests IVA/IVL. Cette prévalence est similaire à celle rapportée dans la littérature africaine où la valeur oscille entre 2,1% et 9,8% (Tableau n°17). La prévalence de lésions précancéreuses et cancéreuses est légèrement plus faible dans notre que celle rapportée dans la littérature. Ces résultats

s'expliquent en partie par l'impact positif du programme de dépistage du cancer du col utérin qui est en place depuis 2001 au Mali. Tenant compte du faible taux de couverture en dépistage dans la plupart des pays africains, l'impact des programmes de dépistage sur la réduction de l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses n'est pas clairement connu. Toutefois, plusieurs études réalisées dans les pays développés ont déjà montré l'impact de la prévention secondaire sur la réduction de l'incidence et la mortalité par cancer du col utérin. En effet, au Canada, la mortalité par cancer du col utérin a régulièrement diminué, passant d'un pic de 13,5 à 2,2 pour 100 000 (83%) entre 1952 et 2006, et de 71% entre 1972 et 2006. L'incidence du cancer invasif du col utérin a aussi diminué de 58% depuis 1972. Aux États-Unis, l'incidence du cancer du col utérin a diminué de plus de 50% au cours des 30 dernières années en raison du dépistage généralisé. En 1975, le taux était de 14,8 pour 100 000 femmes. En 2011, il était passé à 6,7 pour 100 000 femmes. La mortalité due à la maladie a connu une diminution similaire, passant de 5,55 pour 100 000 femmes en 1975 à 2,3 pour 100 000 en 2011 [142].

Tableau 17 : Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin selon la littérature africaine.

Auteurs	Pays/Année	Prévalence des lésions précancéreuses ou anomalies cervicales	Prévalence des cancers ou suspicion de cancer	Type d'étude	Échantillon	Technique de diagnostique ou anomalies du col
Notre étude	Commune I Bamako/ 2019	1,8%	1,2%	Transversale descriptive et analytique	13620	Histologie
J.F.Peko, et al	Congo-Brazzaville/ 2011	2,1%	4,8%	Étude transversale descriptive	7694	Histologie
Abdel-Hadi M, et al	Égypte / 2015	1,63%		Étude transversale descriptive	6173	Histologie
Dykens JA et al. [142]	Sénégal/2017	2,1%		Étude transversale	509	IVA
Ava S. Runge	Tanzanie/2019	9,8%		Étude transversale	43 943	IVA

Par ailleurs, nous avons observé que l'âge au moment du diagnostic du cancer était relativement plus faible dans notre étude (49 ans) par rapport à ceux rapportés dans la littérature où la valeur oscille 45 ans et 57,8 ans [143-145]. Nos résultats peuvent s'expliquer en partie par le mariage précoce dans notre contexte de même que le nombre élevé de grossesses. Le mariage des enfants (< 18 ans) et la polygamie jouent un rôle important dans le développement du cancer du col utérin. L'infection à HPV est endémique en Afrique subsaharienne. Dans une étude cas-témoin portant sur 200 participantes atteintes ou non de cancer du col de l'utérus et dont l'âge moyen au mariage était de 15 ans, l'HPV a été détecté dans 97% des cas de cancer et 40% chez les témoins. Les facteurs de risque identifiés étaient le mariage des enfants, la parité élevée (> 10 enfants), des maris polygames (> 2 épouses) et la mauvaise hygiène génitale (pas d'eau du robinet disponible et la réutilisation des serviettes hygiéniques). Une autre étude réalisée au Maroc avait des résultats similaires les facteurs de risque de cancer du col utérin étaient les suivants: mariage d'enfants, parité élevée, utilisation à long terme de contraceptifs oraux et mauvaise hygiène génitale [142].

Force et limite de l'étude :

Plusieurs fichiers de dépistage n'étaient pas disponibles lors de la saisie des données, nos résultats sont probablement sous-estimés. Toutefois, nous avons corrigé les données de la couverture à l'aide du fichier de suivi de coordonnateur du programme de dépistage gratuit « weekend70 », ce qui a permis de réduire le biais d'information engendré par la perte des dossiers. Les différentes supervisions effectuées tout au long de l'étude ont permis d'améliorer la qualité des données. En effet, les infirmières ou sages-femmes dans les centres de santé étaient régulièrement envoyées en formation sur le

dépistage du cancer du col utérin. Ceci a permis d'avoir moins de faux positifs à l'IVA/IVL.

Conclusion :

Notre étude montre un impact positif des programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus dans notre contexte. La campagne de masse du dépistage gratuit du cancer du col a également permis une amélioration remarquable de la sensibilisation, de la connaissance et de la perception du cancer du col utérin et du dépistage chez les femmes adultes de la commune I du District de Bamako. Toutefois, la faible adhésion au dépistage chez les femmes âgées suggère la mise en place des nouvelles stratégies de communication adaptées à cette population.

7. RECOMMANDATIONS

Au terme de notre travail, nous formulons quelques recommandations :

Aux autorités politico-administratives et sanitaires :

- Renforcer la capacité des centres de santé communautaire (CSCOM et CSREF) en ressources humaines et matérielles pour le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus;
- Rendre disponibles les matériels de dépistage et traitement des lésions précancéreuses (cryothérapie et résecteur) dans les CSREF;
- Création d'un centre multidisciplinaire pour la prise en charge du cancer du col de l'utérus;
- Création d'un programme national de lutte contre le cancer du col ;
- Faciliter la prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses ;
- Intégrer les vaccins contre HPV pour la prévention des cas.

Aux prestataires sanitaires des unités de dépistage :

- Faire une formation continue et permanente à la pratique des tests de dépistage du cancer du col
- Proposer systématiquement le dépistage du cancer du col à toutes femmes sexuellement actives
- Assurer le suivi des femmes ayant des lésions précancéreuses ou cancéreuses du col utérin ;
- Multiplier les stratégies avancées en allant vers la population

Aux ONG et associations de lutte contre le cancer

- Accompagner les structures sanitaires dans la prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

A la population féminine :

- Se faire dépister périodiquement du cancer du col de l'utérus, en respectant les rendez-vous;

- Consulter les centres de santé dès l'apparition des symptômes comme les métrorragies de contact ou les leucorrhées purulentes ;

A la communauté :

- Ne pas stigmatiser les femmes victimes du cancer du col utérin;
- Collaborer avec les autorités sanitaires pour la sensibilisation et une meilleure prise en charge.

8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Farmer P, Frenk J, Knaul FM, et al. Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action. *Lancet.* 2010;376(9747):1186-93.
3. IARC. GLOBOCAN 2012 Cervical cancer: estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.
4. Hendrickson M, Atkins K, Kempson R. Uterus and fallopian tubes. 3rd ed ed. Mills SE e, editor. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins;2007.
5. Ferris D, Cox J, O'Connor D, et al. Modern colposcopy: textbook and atlas. 2nd ed ed. Dubuque: Kendall/Hunt Publishing2004.
6. Mehta S, Khatuja R. Preventive Oncology for the Gynecologist. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd.; 2019. 442 p.
7. Wright T, Ferenczy A. Anatomy and histology of the cervix. 4th ed ed. Kurman RJ e, editor. New York: Springer.
8. O'Conner D. The normal transformation zone. . Apgar BS BG, Spitzer M, editors., editor. Philadelphia: WB Saunders2002.
9. Singh K, Badkur P. Colposcopy: the scientific basis. . 1st ed ed. Mehta S SP, editors, editor. Singapore: Springer2017.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Accessed April 22, 2017. IARC; 2013.
11. Organization. WH. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. . Geneva:WHO; 2013.
12. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324(1):17-27.
13. Bonnez W, Reichman R. Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL BJ, Dolin R, editors. , editor. Philadelphia: Churchill Livingstone2000.
14. zur Hausen H. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1288(2):F55-78.
15. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv086.
16. Bosch FX, de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers.* 2007;23(4):213-27.

17. 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.
18. Gómez D, Santos J. Human papillomavirus infection and cervical cancer: pathogenesis and epidemiology. Méndez-Vilas A e, editor.
19. Herfs M, Hubert P, Moutschen M, et al. Mucosal junctions: open doors to HPV and HIV infections? *Trends Microbiol*. 2011;19(3):114-20.
20. Fernandes J, Fernandes T. Human papillomavirus: biology and pathogenesis, human papillomavirus and related diseases—from bench to bedside—a clinical perspective. . Broeck DV e, editor. London: Intech;2012.
21. Watt FM. Epidermal stem cells: markers, patterning and the control of stem cell fate. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1998;353(1370):831-7.
22. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol*. 2005;32 Suppl 1:S7-15.
23. Ebisch RM, Siebers AG, Bosgraaf RP, et al. Triage of high-risk HPV positive women in cervical cancer screening. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(10):1073-85.
24. Yoshinouchi M, Hongo A, Nakamura K, et al. Analysis by multiplex PCR of the physical status of human papillomavirus type 16 DNA in cervical cancers. *J Clin Microbiol*. 1999;37(11):3514-7.
25. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2015;25 Suppl 1:2-23.
26. 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.
27. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(7):513-7.
28. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005;32 Suppl 1:S16-24.
29. von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer*. 2002;38(17):2229-42.
30. Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, et al. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res*. 2008;68(1):307-13.
31. Doorbar J, Foo C, Coleman N, et al. Characterization of events during the late stages of HPV16 infection in vivo using high-affinity synthetic Fabs to E4. *Virology*. 1997;238(1):40-52.
32. Stanley MA. Immune responses to human papilloma viruses. *Indian J Med Res*. 2009;130(3):266-76.
33. Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *J Pathol*. 2007;212(4):356-67.

34. Mantovani F, Banks L. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene*. 2001;20(54):7874-87.
35. Grm HS, Bergant M, Banks L. Human papillomavirus infection, cancer & therapy. *Indian J Med Res*. 2009;130(3):277-85.
36. Howie HL, Katzenellenbogen RA, Galloway DA. Papillomavirus E6 proteins. *Virology*. 2009;384(2):324-34.
37. Pang CL, Thierry F. Human papillomavirus proteins as prospective therapeutic targets. *Microb Pathog*. 2013;58:55-65.
38. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):233-45.
39. Bodily JM, Mehta KP, Laimins LA. Human papillomavirus E7 enhances hypoxia-inducible factor 1-mediated transcription by inhibiting binding of histone deacetylases. *Cancer Res*. 2011;71(3):1187-95.
40. Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2671-8.
41. Gao P, Zheng J. High-risk HPV E5-induced cell fusion: a critical initiating event in the early stage of HPV-associated cervical cancer. *Viol J*. 2010;7:238.
42. Alcocer-Gonzalez JM, Berumen J, Tamez-Guerra R, et al. In vivo expression of immunosuppressive cytokines in human papillomavirus-transformed cervical cancer cells. *Viral Immunol*. 2006;19(3):481-91.
43. van der Burg SH, Palefsky JM. Human Immunodeficiency Virus and Human Papilloma Virus - why HPV-induced lesions do not spontaneously resolve and why therapeutic vaccination can be successful. *J Transl Med*. 2009;7:108.
44. 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.
45. Society. AC. HPV and Cancer what is HPV?; <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/others> carcinogens/infectiousagents/hpv/hpv-and-cancer-info. Accessed 21 june 2016. 2016.
46. Maas N, Robina K. Gynecologic cancers. 3rd ed ed. Schuiling K, Kikis P, ed, editors. Burlington, MA: Jones and bartlett learning 2017.
47. Society. AC. Cancer prevention & Early detection facts & figures 2015-2016. Atlanta GA: American Cancer Society; 2015.
48. Society. AC. Cervical Cancer prevention and early detection what is cervical cancer?; <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003167-pdf.pdf>. 2016 [
49. Reagan JW, Hicks DJ. A study of in situ and squamous-cell cancer of the uterine cervix. *Cancer*. 1953;6(6):1200-14.

50. 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.
51. Richart RM. A theory of cervical carcinogenesis. *Obstet Gynecol Surv*. 1969;24(7 Pt 2):874-9.
52. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*. 2009;384(2):260-5.
53. Workshop. NCI. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses.: JAMA; 1989.
54. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):205-42.
55. Kurman R, Ellenson H, Ronnett B. Blaustein's pathology of the female genital tract. 6th ed ed. New York: Springer 2011.
56. Organization. WH. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. . Geneva: World Health Organization; 2014.
57. WHO., . Prevention of cervical cancer through screening using visual inspection using acetic acid (VIA) and treatment with cryotherapy: a demonstration project in six African countries: Malawi, Madagascar, Nigeria, Uganda, the United Republic of Tanzania and Zambia. Geneva: World Health Organization: World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC), . 2012.
58. Nessa A, Naud P, Esmey P, et al. Efficacy, safety, and acceptability of thermal coagulation to treat cervical intraepithelial neoplasia: pooled data from Bangladesh, Brazil and India. *Clin Gynecol Obstet*. 2017;6(3-4):58-64.
59. Josi S, Kulkarni V, Somanathan T, et al. Screening of cervical neoplasia in HIV-infected women in India.: *AIDS*; 2013.
60. Sankaranarayanan R, Keshkar V, Kothari A, et al. Effectiveness and safety of loop electrosurgical excision procedure for cervical neoplasia in rural India. . *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104:95-9.
61. Nene BM, Hiremath PS, Kane S, et al. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy by midwives for cervical intraepithelial neoplasia in Maharashtra, India. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;103(3):232-6.
62. Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Esmey PO, et al. Effectiveness, safety and acceptability of 'see and treat' with cryotherapy by nurses in a cervical screening study in India. *Br J Cancer*. 2007;96(5):738-43.
63. Ngoma T, Muwonge R, Mwaiselage J, et al. Evaluation of cervical visual inspection screening in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;109(2):100-4.

64. Holme F, Kapambwe S, Nessa A, et al. Scaling up proven innovative cervical cancer screening strategies: Challenges and opportunities in implementation at the population level in low- and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138 Suppl 1:63-8.
65. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(4):361-73.
66. Group. TFIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high grade cervical lesions.: *N Engl J Med*; 2007.
67. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(8):2147-62.
68. Nygard M, Saah A, Munk C, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(8):943-8.
69. Stanley M. HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer.* 2010;5:19.
70. Herrin DM, Coates EE, Costner PJ, et al. Comparison of adaptive and innate immune responses induced by licensed vaccines for Human Papillomavirus. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(12):3446-54.
71. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson L, et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(1):20-9.
72. Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):100-10.
73. Lu B, Kumar A, Castellsague X, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011;11:13.
74. Agency. EM. HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS. EMA/788882/2015. 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp%3Fcurl3Dpages/medicines/human/referrals/Human_papillomavirus_vaccines/human_referral_prac_000053.jsp%26mid%3DWC0b01ac05805c516f. [
75. Organization. WH. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Statement on Safety of HPV vaccines. 2015. <http://www.who>.

- int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPВ_statement_17Dec2015.pdf?ua=1. Accessed March 31, 2017. . 2017.
76. Organization. WH. Human papillomavirus vaccines. . Wkly Epidemiol Rec. : WHO position paper. ; 2009.
 77. Organization. WH. Human papillomavirus vaccines: . Wkly Epidemiol Rec: WHO position paper, ; 2014.
 78. Dobson SR, 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.
 79. Gavi. the Vaccine Alliance. Vaccine introduction grants and operational support for campaigns policy. <http://www.gavi.org/support/process/apply/>. Accessed March 31, 2017. . 2017.
 80. Hanson CM, Eckert L, Bloem P, et al. Gavi HPV Programs: Application to Implementation. *Vaccines (Basel)*. 2015;3(2):408-19.
 81. Gavi. the Vaccine Alliance. More than 30 million girls to be immunised with HPV vaccines by 2020 with GAVI support. 2012. <http://www.gavi.org/library/news/press-releases/2012/more-than-30-million-girls-immunised-with-hpv-by-2020/>. Accessed March 31, 2017. . 2017.
 82. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, et al. Human papillomavirus vaccine introduction--the first five years. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F139-48.
 83. Brotherton J, Zuber P, Bloem P. Primary prevention of HPV through vaccination: Update on the current global status. *Curr Obst Gynecol Rep*. 2016;5(3):201-24.
 84. LaMontagne DS, Bloem PJN, Brotherton JML, et al. Progress in HPV vaccination in low- and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;138 Suppl 1:7-14.
 85. Sullivan T, Sullivan R, Ginsburg O. Screening for cancer: considerations for low- and middle-income countries. . 3rd ed ed. Gelband H JP, Sankaranarayanan R, Horton S, editors., editor. Washington: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank 2015.
 86. Albow R, Kitchener H, Gupta N, et al. Cervical screening in England: the past, present, and future. . *Cancer Cytopathol*. 2012;120:87-96.
 87. 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.
 88. Haghghi F, Ghanbarzadeh N, Ataee M, et al. A comparison of liquid-based cytology with conventional Papanicolaou smears in cervical dysplasia diagnosis. *Adv Biomed Res*. 2016;5:162.
 89. Denny L, Kuhn L, Pollack A, et al. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. *Cancer*. 2000;89(4):826-33.

90. Sancho-Garnier H, Khazraji YC, Cherif MH, et al. Overview of cervical cancer screening practices in the extended Middle East and North Africa countries. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 6:G51-7.
91. Aswathy S, Quereshi MA, Kurian B, et al. Cervical cancer screening: Current knowledge & practice among women in a rural population of Kerala, India. *Indian J Med Res*. 2012;136(2):205-10.
92. Ahmed T, Ashrafunnessa, Rahman J. Development of a visual inspection programme for cervical cancer prevention in Bangladesh. *Reprod Health Matters*. 2008;16(32):78-85.
93. 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.
94. Bulletin. H, MIS., Services. DGoH. Preliminary Pre- Print Version. Dhaka, Bangladesh; 2017.
95. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(10):1031-7.
96. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009;339:b2968.
97. Robyr R, Nazeer S, Vassilakos P, et al. Feasibility of cytology-based cervical cancer screening in rural Cameroon. *Acta Cytol*. 2002;46(6):1110-6.
98. Sankaranarayanan R, Nessa A, Esmay PO, et al. Visual inspection methods for cervical cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(2):221-32.
99. Nessa A, Nahar KN, Begum SA, et al. Comparison between visual inspection of cervix and cytology based screening procedures in Bangladesh. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(12):7607-11.
100. Sankaranarayanan R, Wesley R, Thara S, et al. Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India. *Int J Cancer*. 2003;106(3):404-8.
101. Karimi-Zarchi M, Peighambari F, Karimi N, et al. A Comparison of 3 Ways of Conventional Pap Smear, Liquid-Based Cytology and Colposcopy vs Cervical Biopsy for Early Diagnosis of Premalignant Lesions or Cervical Cancer in Women with Abnormal Conventional Pap Test. *Int J Biomed Sci*. 2013;9(4):205-10.
102. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, et al. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(3):252-8.
103. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-32.

104. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516-20.
105. 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.
106. Sankaranarayanan R, Thara S, Sharma A, et al. Accuracy of conventional cytology: results from a multicentre screening study in India. *J Med Screen*. 2004;11(2):77-84.
107. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, et al. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;89 Suppl 2:S4-S12.
108. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1385-94.
109. 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.
110. Shastri SS, Mitra I, Mishra GA, et al. Effect of VIA screening by primary health workers: randomized controlled study in Mumbai, India. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(3):dju009.
111. Bradford L, Goodman A. Cervical cancer screening and prevention in low-resource settings. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(1):76-87.
112. Zimbabwe. Uo. JHPIEGO Cervical Cancer Project Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: test qualities in a primary-care setting.: lancet; 1999.
113. Denny L, Kuhn L, Pollack A, et al. Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance. *Cancer*. 2002;94(6):1699-707.
114. Braganca JF, Derchain SF, Sarian LO, et al. Aided visual inspection with acetic acid (VIA) and HPV detection as optional screening tools for cervical cancer and its precursor lesions. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005;32(4):225-9.
115. Muwonge R, Manuel Mda G, Filipe AP, et al. Visual screening for early detection of cervical neoplasia in Angola. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;111(1):68-72.
116. Sauvaget C, Fayette JM, Muwonge R, et al. Accuracy of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):14-24.
117. Organization. WH. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice.: Geneva: World Health Organization; 2014.
118. Parham GP, Mwanahamuntu MH, Kapambwe S, et al. Population-level scale-up of cervical cancer prevention services in a low-resource setting:

- development, implementation, and evaluation of the cervical cancer prevention program in Zambia. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122169.
119. Basu P, Nessa A, Majid M, et al. Evaluation of the National Cervical Cancer Screening Programme of Bangladesh and the formulation of quality assurance guidelines. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010;36(3):131-4.
 120. Nessa A, Wistrand C, Begum SA, et al. Evaluation of stationary colposcope and the Gynocular, by the Swede score systematic colposcopic system in VIA positive women: a crossover randomized trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(2):339-45.
 121. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):721-8.
 122. Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96(9):1054-60.
 123. de Cristofaro D, Fontana P, Pezzoli C. Pathologic study of the cervix after cold coagulation. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(5):1053-4.
 124. Abdul-Karim FW, Fu YS, Reagan JW, et al. Morphometric study of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. *Obstet Gynecol*. 1982;60(2):210-4.
 125. Anderson MC, Hartley RB. Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1980;55(5):546-50.
 126. Jiang Y, Chen C, Li L. Comparison of cold- knife conization versus loop electrosurgical excision for cervical adenocarcinoma in situ (ACIS): a systematic review and meta- analysis. *PLoS ONE*. 2017;12.
 127. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):266-71.
 128. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol*. 1998;92(5):737-44.
 129. Luciani S, Gonzales M, Munoz S, et al. Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;101(2):172-7.
 130. Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R. Meta-analysis of the effectiveness of cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;120(3):218-23.

131. 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.
132. Papoutsis D, Underwood M, Parry-Smith W, et al. Comparison of cure rates in women treated with cold-coagulation versus LLETZ cervical treatment for CIN2-3 on pretreatment cervical punch biopsies: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(4):979-86.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Organization. WH. WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2–3 and Adenocarcinoma In Situ. . Geneva: WHO; 2014.
137. Paul P, Winkler JL, Bartolini RM, et al. Screen-and-treat approach to cervical cancer prevention using visual inspection with acetic acid and cryotherapy: experiences, perceptions, and beliefs from demonstration projects in Peru, Uganda, and Vietnam. *Oncologist*. 2013;18 Suppl:6-12.
138. Njama-Meya D. Evaluation of cryotherapy availability in facilities equipped with cryotherapy devices in Uganda. Presented at: AORTIC, November 18–22, 2015; Marrakesh, Morocco. . 2015.
139. Msyamboza KP, Phiri T, Sichali W, et al. Cervical cancer screening uptake and challenges in Malawi from 2011 to 2015: retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2016;16(1):806.
140. Parry-Smith W, Underwood M, De Bellis-Ayres S, et al. Success rate of cold coagulation for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis of a series of cases. *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(1):17-21.
141. 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.
142. 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.

143. Der EM, Adu-Bonsaffoh K, Tettey Y, et al. Clinico-pathological characteristics of cervical cancer in Ghanaian women. *Journal of Medical and Biomedical Sciences*. 2014;3(3):27 - 32.
144. Tebeu PM, Sandjong I, Nkele N, et al. Cervical pre malignant lesions in rural setting: cross-sectional study. *Médecine d'Afrique Noire*. 2005;52(1):27 - 31.
145. Elisée E, Martin KM, Albert MS, et al. Prevalence of precancerous lesions of the uterine cervix according to VIA, VILI and cytological aspect: analysis of usefulness of combination. *Int J Res Biosciences*. 2016;5(1):10 - 5.

9. FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : KASSE

PRENOM : Dado

TITRE DE LA THESE : Epidémiologie des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus en commune I du district de Bamako

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la FMOS (faculté de médecine et d'odontostomatologie)

SECTEUR D'INTERET : Gynécologie-obstétrique, Anatomie pathologie, santé publique

Résumé :

Notre étude de type transversale descriptive et analytique s'est étendue sur une période de huit ans (08) allant du 01 janvier 2010 au 31 décembre 2017 ayant pour objectif de décrire le bilan des activités de dépistage avant et après la campagne de dépistage du « Week-end 70 »; faire le bilan de prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dans le centre de santé de référence (CSRéf) de la commune I du District de Bamako.

Méthode : L'étude porte sur les données du dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes provenant de la commune I du District de Bamako. Des statistiques descriptives ont été calculées. Le test Khi-Carré de Pearson a été utilisé pour comparer les fréquences. La régression logistique a été utilisée pour identifier les facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

Résultats : Un total de 13620 femmes âgées de 20 ans et plus ont été dépistées pour le cancer du col de l'utérus. Nous avons observé une forte adhésion au dépistage des femmes âgées de 20 – 39 ans; tandis qu'une faible couverture en

dépistage a été observée chez les femmes de 60 ans et plus. La prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin était respectivement de 1,8% et 1,2%. Les femmes ayant une lésion CIN1 ou CIN2 étaient plus jeune avec un âge moyen de 36,5 ans et 34,8 respectivement, tandis que l'âge moyen des femmes avec un carcinome épidermoïde était de 49,7 ans et de 54,1 ans pour l'adénocarcinome. Les taux de suivi à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois étaient supérieurs à 60%.

Conclusion :

La couverture en dépistage était plus faible chez les femmes de 60 ans et plus, suggérant la nécessité de nouvelles stratégies adaptées permettant d'atteindre cette cible. La prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses était plus faible par rapport à celle rapportée dans la littérature suggérant un impact positif des programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus qui est en place depuis 2001.

Summary:

Our cross-sectional descriptive and analytical study was conducted over an eight-year period (08) from January 01, 2010 to December 31, 2017 to describe the status of screening activities before and after the screening campaign.

Weekend 70 "; to take stock of the management of precancerous and cancerous cervical lesions in the reference health center (CSRef) of Commune I of the District of Bamako.

METHOD: The study focuses on cervical cancer screening data for women from Commune I of Bamako District. Descriptive statistics were calculated. Pearson's Khi-Square test was used to compare frequencies. Logistic regression was used to identify risk factors for precancerous and cancerous cervical lesions.

Results: A total of 13620 women aged 20 years and older were screened for cervical cancer. We observed a strong adherence to screening of women aged 20-39; while low screening coverage has been observed among women aged 60

and over. The prevalence of precancerous and cancerous cervical lesions was 1.8% and 1.2%, respectively. Women with a CIN1 or CIN2 lesion were younger with an average age of 36.5 years and 34.8 respectively, while the average age of women with squamous cell carcinoma was 49.7 years and 54.1 years for adenocarcinoma. Follow-up rates at 1 month, 3 months, 6 months and 12 months were greater than 60%.

Conclusion:

Screening coverage was lower among women aged 60 and over, suggesting the need for new and appropriate strategies to reach this target. The prevalence of precancerous and cancerous lesions was lower than that reported in the literature suggesting a positive impact of cervical cancer screening programs that have been in place since 2001.

10. SERMENT D'HYPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Je le Jure!