

**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 en la commune III du District de Bamako

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

Par :

M. Sékou NIANG

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

Jury

Président : Pr. Cheick B TRAORE

Membres : Pr. Kassoum KAYENTAO

Co-directeur : Dr. Hamady SISSOKO

Directeur : Pr. Ibrahima TEGUETE

DÉDICACES

DIEU, le tout puissant et le très miséricordieux

Dieu de la bonté, Dieu de l'Univers et de tous les hommes. Que ta grâce, ton salut, ton pardon et tes bénédictions, accompagnent tous les Hommes sur terre.

Dieu merci d'avoir veillé sur moi, de m'avoir permis de mener à bien, ce travail et de voir ce jour que j'attendais tant.

Je dédie ce travail

*A mon père : **YAYA NIANG**

Grâce à toi que j'ai appris le sens de l'honneur, la dignité, la tolérance, la probité, le respect de soi et des autres, la rigueur, la loyauté et la foi. Je ne saurais te rendre un hommage à la hauteur de tes efforts consentis. Merci PAPA ! Pour tout ce que tu as fait et que continue à faire pour moi. Je prie enfin que le seigneur te garde encore longtemps auprès de nous. AMEN !

*A ma mère : **BOUARE AISSATA**

Femme dynamique, généreuse, loyale, sociable, attentionnée, très courageuse, naturelle et infatigable, tes conseils, tes encouragements, tes bénédictions ne m'ont jamais fait défaut. Voici le fruit de ton amour et de tes sacrifices. Que Dieu te donne encore longue vie, car nous aurons toujours besoin de toi. Merci pour tout **TATI** !

À mon épouse : **AMINATA SIDIBE**

Les mots me manquent pour te remercier de ton assistance, ton soutien physique, moral, matériel. Ton courage n'a jamais fait défaut. Tu es une épouse exemplaire, très disponible, la meilleure des compagnes. Tu n'as jamais réclamé tes droits. Qu'Allah fasse que nous vieillissions ensemble, qu'il nous accorde une bonne descendance, une longue vie et qu'Il nous réunisse dans le paradis "Firdaws".

*A mon oncle : **TONTON AMADOU I DOLO**

Cher oncle merci pour tes conseils et soutiens ; tu es un modèle et une référence pour moi ; ce travail est aussi le vôtre.

*A mon grand frère : **IBRAHIMA**

Malgré la distance qui nous sépare aujourd'hui ; je te dis merci pour la complicité et aussi pour tes conseils et ton éducation. Je te souhaite bon vent dans tes projets.

*A ma défunte grande sœur **MAIMOUNA NIANG**

Notre séparation fut tellement pénible et douloureuse, mais Dieu merci les souvenirs des moments passés ensemble me donnent la force d'apaiser cette douleur et ton extrême gentillesse et amabilité me confortent à l'idée que tu es dans de bonnes mains là haut ; on ne cessera jamais de te dire merci pour tout, et même si je te le dis en retard, sache que je t'aime « MOUNA » et que l'on ne t'oubliera jamais.

REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements

-A tous mes maîtres du primaire, secondaire, et de la FMPOS, voici le fruit de votre œuvre commune. A vous ma profonde gratitude pour la qualité de l'enseignement dont j'ai bénéficié.

-Au professeur Téguté Ibrahima

Cher maître,

Votre disponibilité, votre soutien indéfectible et votre sympathie ont accompagné la réalisation de ce travail ; vous avez été comme un père pour moi, rigoureux, simple, gentil et aimable et surtout objectif. Les moments que j'ai passés avec vous, m'ont été une véritable école de la vie. J'ai vu en vous un grand homme, imperturbable quelles que soit les circonstances. Très cher Maître les mots me manquent pour vous exprimer toute ma reconnaissance et toute mon affection. Merci pour vos conseils et pour tous les bons moments passés ensemble et mes excuses pour tout le tort que je vous ai causé.

-A docteur Sissoko Hamady

Cher maître,

Votre rigueur scientifique, vos qualités humaines et votre goût pour le travail bien fait fond de vous un espoir certain pour le Mali. Tout en vous souhaitant une très bonne carrière professionnelle, veuillez agréer cher maître, l'expression de mes sentiments les plus distingués.

-A docteur Fatoumata Korika Tounkara

C'est grâce à votre courage, détermination, savoir-faire et rigueur que nous avons pu franchir les multiples obstacles survenus pendant la réalisation de ce document. Merci pour tout grande sœur.

-A mes grands-parents : **Feu Mamadou B. A. Niang, Feu Aliou Ly, Amy LY, Safiatou Ly...**

Merci infiniment pour le soutien et vos bénédictions.

-A mes tontons et tantes : **Feu Demba Niang, Abdoulaye Dolo, Yaya Dolo, Issa Dolo, Feu Aliou Dolo, Tidiane Dolo, Abdoulaye Sidibé, Maimouna Dolo, Nanou Dolo ...**

Merci pour tout le soutien

-A mes grands frères : **Ady Soumaré, Oumar I Soumaré, et Mamadou Niang**

Vous m'avez toujours répondu au moment opportun. Je vous dis tout simplement merci mes frères.

-A ma petite sœur **Fatoumata Niang**, saches que je suis très fier de toi. Je te dis merci et bon courage pour tes études.

-A **Mme Sidibé Daydya Baby**

Ce n'est pas toutes les femmes qui allaitent les enfants d'autrui, c'est l'occasion pour moi aujourd'hui de te dire merci pour ton soutien sans faille.

-A mes belles sœurs, mes cousins, cousines, mes neveux et nièces

Je m'abstiens de vous citer. Recevez toute ma gratitude.

-A mes amis : **Dr Keita Mamoutou, Dr Sanogo mamadou B., Dr Kamissoko Cheick, Dr Sidibé Moussa, Moussa Dabo, Beidi Cissé, Diawara Boulaye, Djibo Ichaka, Samba Sacko, Karim Sacko, Abdoulaye Kaloga**, Merci pour vos encouragements et vos conseils. Avec vous j'ai compris le sens de l'amitié.

A mes chers maitres du CSREF CIII : **Dr Diarra Salif, Dr Kodio Souma, Dr TRAORE Mohamed, Dr TRAORE Souleymane, Dr FOMBA Ibrahim, Dr TOUNKARA Boubacar, Dr TRAORE Aminata, Dr DOUMBIA Mariam, Dr SAYE Zakary, Dr TANDJIGORA Lagala,**

Vous faites partie de nos formateurs, en souvenir des moments passés avec vous, je vous dis merci pour votre aide et pour toutes les complicités

Aux docteurs : **Dr KOUYATE Hamadoum, Dr DEMFACK Brisse, Dr SOUSSOU Marius, Dr KONE Korotoumou, Dr DIALLO Mala.** Je vous dis merci pour la collaboration.

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

Aux CES de gynécologie et d'obstétrique : **Dr KONARE Abel, Dr BOUARE Sidy, Dr SISSOKO Sékou, Dr TRAORE Seydou**

Je ne saurais oublier ses moments de partage avec vous, merci pour la collaboration et pour l'esprit d'équipe. Bon vent à vous.

Aux internes du service : **M. SIDIBE Moussa, M. GUINDO Boureima, M. CAMARA Mahamadou, M. DIARRA Bakary, Mlle FOMBA Mariam, Mlle KAMATE Kadidiatou, Mme SIDIBE Molobaly, Mme SANOU Aminata, Mlle DIARRA Awa, Mlle DIOP Maimouna, Mme SISSOKO Fatoumata, Mme BORE Hamsatou** merci pour votre encadrement.

A tout le personnel du CSREF commune III : médecins, infirmières anesthésistes, et techniciens de surface

Merci pour la confiance et la collaboration face à tout ce que nous avons partagé ensemble, j'espère toujours compter sur vos conseils et votre accompagnement.

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin, du début à la fin de mes études, mes sincères gratitude.

HOMAGES AUX HONORABLES MEMBRES DU JURY

A notre maître et président de 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,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury de thèse malgré vos multiples et importantes occupations, votre disponibilité, votre facilité à transmettre vos connaissances et vos multiples qualités humaines et sociales font de vous un maître admiré de tous.

Recevez cher maître l'expression de ma profonde gratitude.

A notre maitre et juge

Professeur KAYENTAO Kassoum

- **Maitre de recherche à la F.M.O.S**
- **Titulaire d'un master en santé publique spécialité, bio-statistique**
- **Co-responsable de l'unité paludisme et grossesse.**

Cher maitre,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail. Nous avons apprécié votre rigueur scientifique et votre exigence du travail bien fait, témoins de vos amples connaissances.

Nous sommes fiers d'être votre élève.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre Maitre et Co-directeur de thèse,

Docteur SISSOKO Hamady

- **Gynécologue Obstétricien**
- **Chef de service de gynécologie Obstétrique du Centre de Santé de Référence de la Commune III du District de Bamako**
- **Attaché de recherche**

Cher maitre,

Vous nous faites un insigne honneur en acceptant de siéger ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre disponibilité, votre souci du travail bien fait, votre abord facile, vos qualités humaines forcent notre admiration.

Cher maître, veuillez accepter nos humbles remerciements et trouvez ici l'expression de notre reconnaissance et notre plus grand respect.

A notre maitre et directeur de thèse

Professeur TEGUETE Ibrahima

- **Maitre 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).**

Cher maitre,

Vous avez quotidiennement tenté de nous inculquer les règles de la gynécologie et de l'obstétrique avec compétence et rigueur, témoins de vos amples connaissances.

Vous nous avez initiés à la recherche. C'est avec patience et disponibilité que vous avez dirigé ce travail.

Soyez rassuré, cher maître de notre dévouement et notre grandiose admiration.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES	2
REMERCIEMENTS	4
HOMAGES AUX HONORABLES MEMBRES DU JURY	7
LISTE DES FIGURES.....	14
LISTE DES TABLEAUX.....	16
LISTE DES ABRÉVIATIONS	17
1. INTRODUCTION.....	18
2. OBJECTIFS	20
2.1. Objectif général :.....	20
2.2. Objectifs spécifiques	20
3. GÉNÉRALITÉS.....	21
3.1. Anatomie du col utérin :.....	21
3.2. Épidémiologie du cancer du col utérin :.....	26
3.2.1. Étiologie du cancer du col utérin :	27
3.2.2. Les infections au human papillomavirus :.....	28
3.2.2.1. Transmission de human papillomavirus :.....	28
3.2.2.2. Histoire naturelle de l'infection au human papillomavirus :.....	29
3.2.2.3. Organisation du génome d'HPV :.....	32
3.2.2.4. Régulation de l'expression du HPV :.....	33
3.2.2.5. Les protéines des HPV :.....	34
3.2.2.6. La prévalence de human papillomavirus :.....	44
3.3. Histopathologie cervicale :.....	46
3.3.1. Évolution des terminologies des lésions intraépithéliales malpighiennes:	46
3.3.2. Lésions intraépithéliales de bas grade :.....	47
3.3.3. Lésions intraépithéliales de haut grade :	49
3.3.4. Le carcinome épidermoïde micro-invasif :	51
3.3.5. Carcinome épidermoïde :	52

3.3.5.1. Sous types histologique du carcinome épidermoïde :	53
3.3.6. Précurseurs des lésions glandulaires :	54
3.3.7. Adénocarcinome précoce :	56
3.3.8. Adénocarcinome :	56
3.3.8.1. Sous types histologiques d'adénocarcinome :	57
3.4. Prévention du cancer du col utérin :	59
3.4.1. Prévention primaire : La vaccination	59
3.4.2. Prévention secondaire :	60
3.4.2.1. Le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus :	60
3.4.2.2. Le dépistage du cancer du col de l'utérus :	65
3.4.3. Prévention tertiaire : le traitement :	78
3.4.4. Approches de dépistage, de diagnostic et de traitement de la maladie cervicale :	
83	
4. MÉTHODOLOGIE	86
4.1. Cadre d'étude :	86
4.2. Types d'étude :	89
4.3. Période d'étude :	89
4.4. Population d'étude :	90
4.4.1. Critères d'inclusion :	90
4.4.2. Critères de non inclusion :	90
4.5. Organisation des activités du dépistage du cancer du col utérin :	90
4.5.1. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :	92
4.5.2. Suivi des patientes traitées :	92
4.6. Collecte et saisie des données :	92
4.7. Analyses statistiques :	92
5. RÉSULTATS	94
5.1. Description générale :	94

5.2.	Profil des femmes dépistées :	94
5.3.	Dépistage du cancer du col utérin :	99
5.3.1.	Nombre annuel de femmes dépistées :	99
5.3.2.	Dépistage par IVA/IVL :	99
5.3.3.	Anatomie pathologique :	100
5.3.4.	Âge moyen selon le type de lésion :	101
5.3.5.	Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge :	101
5.3.6.	Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la situation matrimoniale :	102
5.3.7.	Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité :	103
5.3.8.	Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'année :	103
5.3.9.	Facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :	104
5.3.10.	Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :	105
5.4.	Couverture en dépistage du cancer du col utérin :	106
6.	DISCUSSION	108
7.	RECOMMANDATIONS	110
8.	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	112
9.	FICHE SIGNALÉTIQUE	131
10.	SERMENT D'HYPPOCRATE	134

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le col de l'utérus et la zone de transformation.....	21
Figure 2 : Représentation graphique du col de l'utérus et l'endocol.	22
Figure 3 : Différentes localisations de la zone de transformation et de la JSC durant la vie de la femme.	23
Figure 4 : A : Active métaplasie dans la zone de transformation. B : Métaplasie mature dans la zone de transformation. Berek& Novak[5].	24
Figure 5 : Taux de mortalité estimés de col de l'utérus standardisé selon par âge en 2018 dans le monde.	26
Figure 6 : Carte physique du génome de HPV16.	32
Figure 7 : Représentation schématique de la région LCR du HPV-16.	34
Figure 8 : Arbre phylogénétique des papillomavirus basé sur l'alignement de séquence de nucléotides L1.	38
Figure 9 : Cycle de vie du HPV 40	40
Figure 10 : Prévalence du HPV selon l'âge spécifique et les anticorps anti herpès simplex 2.45	45
Figure 11 : Comparaison des différentes terminologies utilisées dans les lésions intraépithéliales malpighienne cervicales.....	47
Figure 12 : Lésion intraépithéliale de bas grade.	48
Figure 13 : Lésion intraépithéliale de bas grade.	49
Figure 14 : Lésions intraépithéliale de haut grade.	50
Figure 15 : Lésion intraépithéliale de haut grade.....	50
Figure 16 : Les carcinomes épidermoïdes micro-invasifs comme épithéliums néoplasiques (carcinomes in situ).	52
Figure 17 : Cellules polygonales disposées dans des manteaux ou des nids avec la présence de ponts intercellulaires.	52
Figure 18 : Représentation graphique d'une kératinisation individuelle, mais pas la formation de perles cornéennes.....	53
Figure 19 : néoplasie glandulaire intraépithéliale cervicale à haut risque.	56
Figure 20 : Adénocarcinome endocervicale de type habituel.	57
Figure 21 : Exemple d'un échantillon de cytologie cervicale.....	66
Figure 22 : Inspection visuelle après application d'acide acétique.....	70
Figure 23 : Col de l'utérus après application du Lugol.....	72
Figure 24 : Représentation schématique de l'aspect du col sous colposcopie.	76
Figure 25 : Colposphotographe avec filtre vert (a) et sans filtre (b).....	77
Figure 26 : Carte des quartiers de la commune III.....	87
Figure 27 : Répartition des femmes selon les tranches d'âge.	94
Figure 28 : Répartition des femmes selon les années de naissance.	95
Figure 29 : Répartition des femmes selon l'utilisation des méthodes contraceptives.....	95
Figure 30 : Répartition des femmes selon la situation matrimoniale.....	96
Figure 31 : Relation entre la pratique de la polygamie et les années de naissance.....	96
Figure 32 : Répartition des femmes selon le mode d'admission.....	97
Figure 33 : Répartition des femmes selon la gestité.....	98
Figure 34 : Relation temporelle entre la gestité et les années de naissance.	98
Figure 35 : Nombre annuel de femmes dépistées pour le cancer du col utérin en commune III.	99

Figure 36 : Âge moyen des femmes avec lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.	101
Figure 37 : Relation entre l'âge et les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. .	102
Figure 38 : Relation entre le type de régime matrimonial et la fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.	102
Figure 39 : Relation entre la gestité et les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.	103
Figure 40 : Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. ...	103
Figure 41 : Traitement des lésions précancéreuses et cancéreuses selon le type de lésion....	106
Figure 42 : Taux de couverture en dépistage du cancer du col utérin par tranche d'âge.	107

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des vaccins contre le virus du papillome humain.....	60
Tableau 2 : Résultats du test IVA.....	100
Tableau 3 : Résultats du test IVL.....	100
Tableau 4 : Résultats histologiques.....	100
Tableau 5 : Facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.	104
Tableau 6 : Répartition des lésions selon le mode de traitement réalisé.....	105
Tableau 7 : Couverture en dépistage du cancer du col utérin par aire de santé dans la commune III du District de Bamako.....	107

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ATP	: Adénosine Triphosphate
BPV	: Virus du Papillome Bovin
CEA	: Antigène Carcino Embryogène
CIN	: Néoplasie Intraépithéliale Cervicale
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
CIS	: Carcinome In Situ
CSRéf	: Centre de Santé de Référence
EGD	: Dysplasie Glandulaire Encocervicale
FDA	: Food and Drug Administration
FIGO	: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HPV	: Human Papilloma virus
IC	: Intervalle de Confiance
IST	: Infections Sexuellement Transmissibles
IVA	: Inspection Visuelle du col après application d'Acide acétique
IVL	: Inspection Visuelle du col après application du Lugol
JPC	: Jonction Pavimento- Cylindrique
LIEBG	: Lésion Intraépithéliale de Bas Grade
LIEHG	: Lésion Intraépithéliale de Haut Grade
MHC	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
MIP	: Maladie Inflammatoire Pelvienne
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONG	: Organisme Non Gouvernemental
OR	: Odd Ratio
PNLCC	: Programme National de Lutte Contre le Cancer
RAD	: Résection à l'Anse Diathermique
SGO	: Société des Oncologues Gynécologiques
SIDA	: Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLP	: Pseudo particules virales

1. INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est un problème majeur de santé publique, en particulier dans les pays en développement. A l'échelle mondiale, c'est le quatrième cancer chez la femme, tandis qu'il occupe la 2^e place chez les femmes dans les pays en développement (GLOBOCAN 2018). En 2018, le nombre de nouveaux cas était estimé à 569 847 et 311 365 décès dus par cancer du col utérin ont été enregistrés (GLOBOCAN 2018). Parmi ces décès, plus de 85% ont été enregistrés dans les pays en développement, particulièrement en Afrique Subsaharienne. En Afrique subsaharienne, le cancer du col utérin représente 22,5% de tous les cas de cancer chez les femmes, et la majorité des femmes qui développent un cancer du col utérin vivent dans des zones rurale [1]. Plusieurs facteurs de risque importants du cancer du col de l'utérus sont fréquents dans les pays d'Afrique subsaharienne, notamment les infections persistantes au « human papillom virus (HPV) » et le VIH / Sida, qui est endémique dans cette région. Les autres facteurs de risque incluent l'âge précoce du premier rapport sexuel (< 20 ans), la multiplicité des partenaires sexuels, le tabagisme, l'utilisation de la pilule contraceptive orale pendant plus de 5 ans, les antécédents de cancer du col de l'utérus dans la famille, la parité élevée (plus de 3 grossesses à terme), et l'immunodépression due à la malnutrition ou à d'autres maladies systémiques. Par ailleurs, dans les régions d'Afrique, les programmes de dépistage basés sur la cytologie et / ou le typage ADN du HPV dépassent généralement la capacité de nombreux services de santé. Ainsi, les tests visuels tels que l'inspection visuelle du col de l'utérus après application de l'aide d'acide acétique (IVA) ou d'iode de Lugol (IVL) permet de mettre en évidence les anomalies cervicales à l'œil nu. Il est actuellement admis que l'IVA peut être aussi performante, voire meilleure que la cytologie cervicale, dans l'identification des lésions précancéreuses [2, 3].

Au Mali, le dépistage par la méthode visuelle a démarré en 2001. Toutefois, la couverture en dépistage était moins de 15% en 2010. C'est dans cette logique qu'un programme de dépistage gratuit « weekend70 » en partenariat avec l'amicale des femmes d'Orange Mali a été mis en place en 2016 pour une durée de 3 ans dont l'objectif principal est de dépister 70% des femmes de Bamako. La phase 1 de ce programme couvre la période de juillet 2016 au 31 décembre 2017.

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

Ce travail rapporte l'expérience de la 1^{ère} phase de ce programme dans la commune III de District de Bamako de même les données avant la mise en œuvre de la programme « weekend70 ».

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général :

Faire le bilan des activités de dépistage et de prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par les méthodes d'inspection visuelle (IVA / IVL) au CSREF CIII du DISTRICT de BAMAKO.

2.2. Objectifs spécifiques

1. Déterminer la couverture en dépistage dans la commune et par aire de santé.
2. Déterminer la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.
3. Déterminer les caractéristiques sociodémographiques des patientes dépistées au CS Réf CIII,
4. Déterminer le type histologique des dysplasies et des cancers du col de l'utérus.
5. Décrire les méthodes thérapeutiques des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

3. GÉNÉRALITÉS

3.1. Anatomie du col utérin :

Le col de l'utérus est composé d'épithélium cylindrique qui tapisse le canal endocervical et de l'épithélium malpighien qui recouvre l'exocol [4]. Le point où les deux épithéliums se rencontrent s'appelle la jonction squamo-cylindrique (JSC) (Figures no 1 et 2).

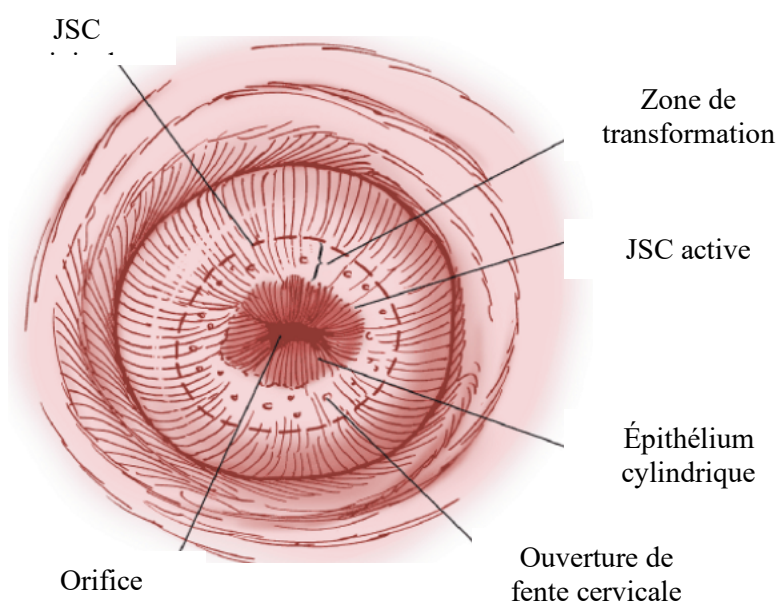


Figure 1 : Le col de l'utérus et la zone de transformation.
Tirée et adaptée de Berek & Novak [5].

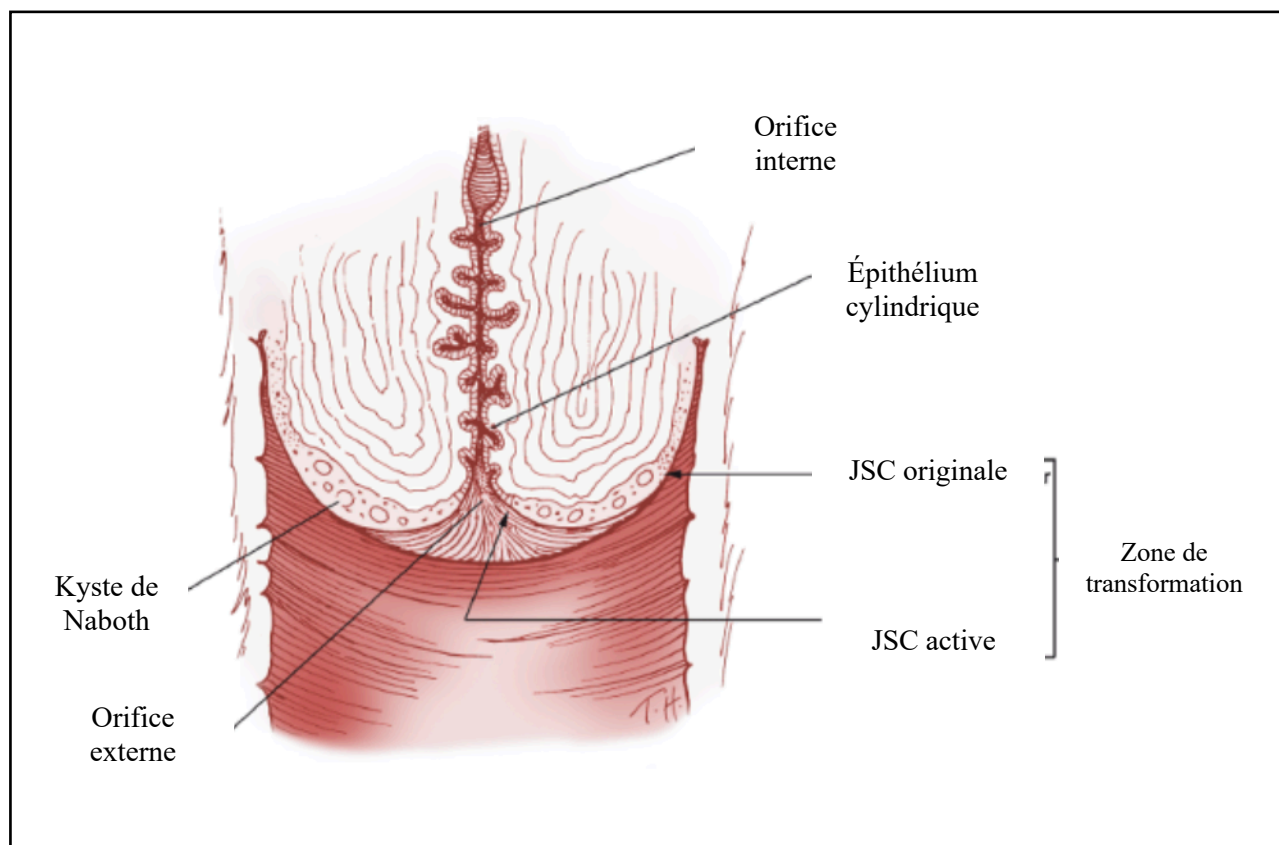


Figure 2 : Représentation graphique du col de l'utérus et l'endocol.
Tirée et adaptée de Berek& Novak[5].

▪ **La jonction squamo-cylindrique :**

La JSC reste rarement limitée à l'orifice externe. Au lieu de cela, c'est un point dynamique où la jonction se modifie en réponse à la puberté, à la grossesse, à la ménopause et à la stimulation hormonale (Figure n°3). Chez les nouveau-nés, la JSC est située sur l'exocol. À la ménarche, la production d'œstrogène entraîne le remplissage de l'épithélium vaginal par le glycogène. Les lactobacilles agissent sur le glycogène pour abaisser le pH, stimulant les cellules de réserve sous-cylindrique à subir une métaplasie [4].

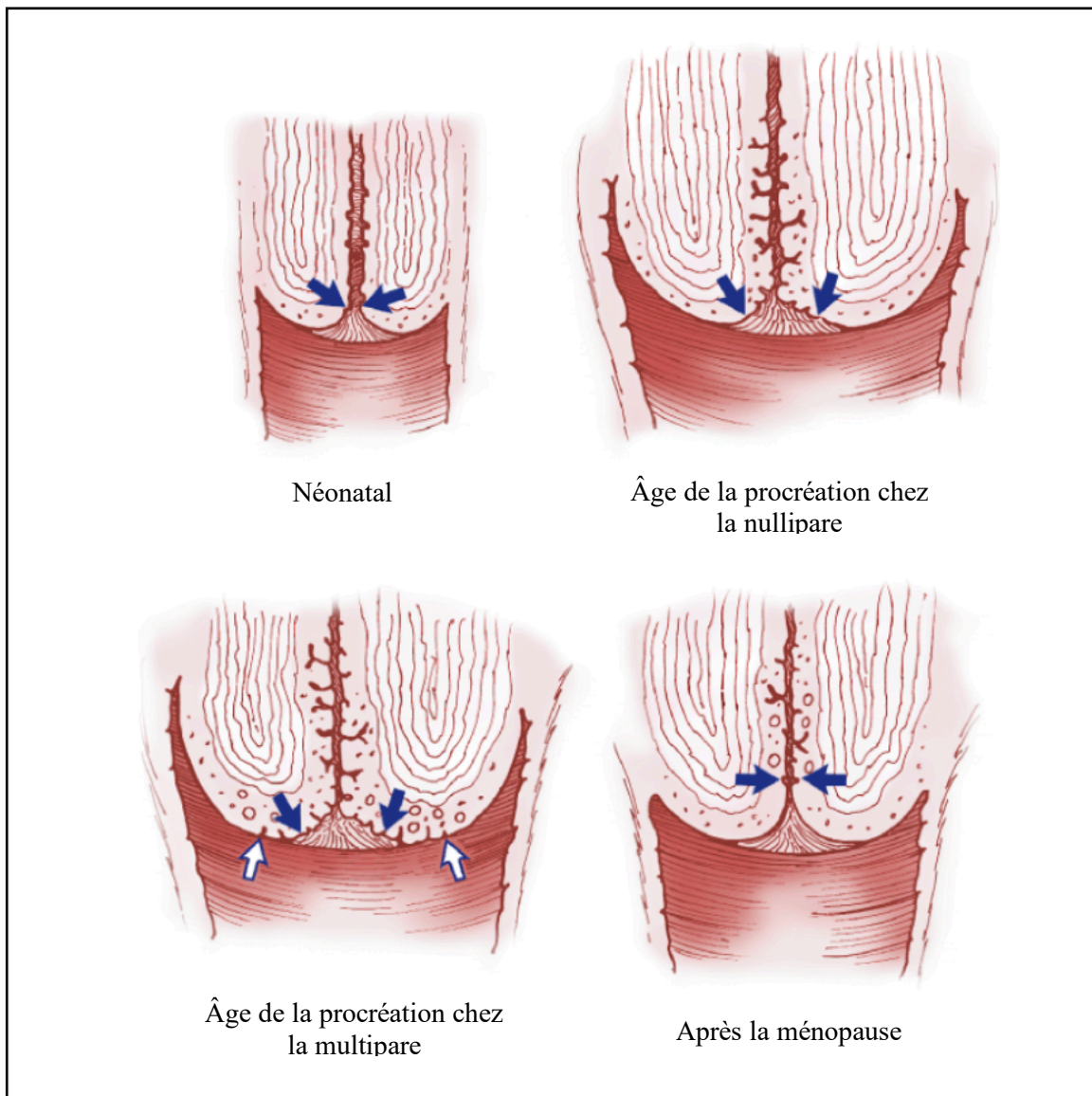


Figure 3 : Différentes localisations de la zone de transformation et de la JSC durant la vie de la femme.

Les flèches indiquent la zone de transformation active. Tirée et adaptée de Berek & Novak [5].

La métaplasie avance à partir de la JSC originale vers l'intérieur, vers l'orifice externe et sur les villosités cylindriques. Ce processus s'établit dans une zone appelée zone de transformation. La zone de transformation s'étend à partir de la JSC originale vers la JSC physiologiquement active. À mesure que l'épithélium métaplasique de la zone de transformation devienne mature, il commence à produire du glycogène et ressemble finalement à l'épithélium malpighien original, colposcopiquement et histologiquement (Figure n°4 a, b).

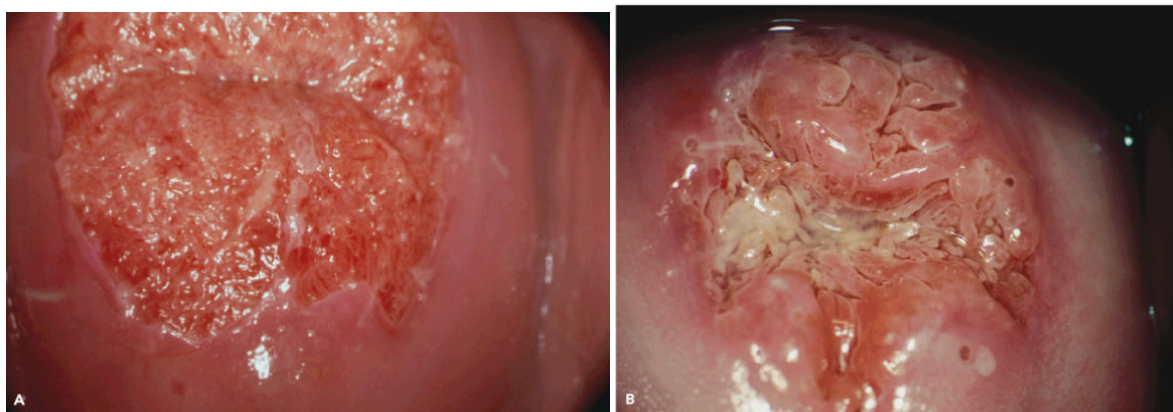


Figure 4 : A : Active métaplasie dans la zone de transformation. B : Métaplasie mature dans la zone de transformation. Berek& Novak[5].

Dans la plupart des cas, on pense que la néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) prend origine comme un seul foyer dans la zone de transformation de la JSC en progression. La lèvre antérieure du col de l'utérus est deux fois plus susceptible de développer une CIN que la lèvre postérieure, et la CIN prend rarement naissance dans les angles latéraux. Une fois que la CIN survient, elle peut progresser horizontalement pour atteindre la totalité de la zone de transformation, mais elle ne remplace généralement pas l'épithélium malpighien original. Cette progression se traduit généralement par une CIN avec une bordure externe nette. Au niveau proximal, la CIN implique les orifices glandulaires, et cette zone a tendance à avoir les lésions CIN les plus sévères. L'ampleur de l'implication de ces glandes cervicales a des implications thérapeutiques importantes car toute la glande doit être détruite pour assurer l'élimination de la CIN [4]. Le seul moyen de déterminer l'emplacement de la JSC originale est de rechercher les kystes de Naboth ou des orifices glandulaires, qui indiquent la présence d'épithélium cylindrique. Une fois que l'épithélium métaplasique mature et forme du glycogène, on l'appelle la zone de transformation cicatrisée et elle est relativement résistante aux stimuli oncogéniques. Cependant, toute la JSC avec des cellules métaplasiques précoces est sensible aux facteurs oncogènes, qui peuvent amener ces cellules à se transformer en CIN. Par conséquent, la CIN est le plus susceptible de commencer soit pendant la ménarche, soit après la grossesse, au moment où la métaplasie est la plus active. À l'inverse, après la ménopause, une femme subit peu de métaplasie et présente un risque moins élevé de développer une CIN. Les facteurs oncogéniques sont introduits lors de rapports sexuels. Bien que plusieurs agents, y compris le sperme, les histones du liquide séminal, les trichomonas, la chlamydia et le virus de l'herpès

simplex, aient été étudiés, il est maintenant connu que l'human papillomavirus (HPV) joue un rôle important dans le développement de la CIN.

▪ **La zone de transformation normale :**

L'épithélium malpighien du vagin et de l'exocol comporte quatre couches (5) :

1. La couche basale est une rangée unique de cellules immatures avec de larges noyaux et une petite quantité de cytoplasme.
2. La couche parabasale comprend deux à quatre rangées de cellules immatures qui ont des aspects mitotiques normaux et fournissent les cellules de remplacement de l'épithélium sus-jacent.
3. La couche intermédiaire comprend quatre à six rangées de cellules avec de plus grandes quantités de cytoplasme dans une forme polyhédrique séparée par un espace intercellulaire. Les ponts intercellulaires, où survient la différenciation du produit de glycogène, peuvent être identifiés par microscopie optique.
4. La couche superficielle comprend cinq à huit rangées de cellules aplaties avec de petits noyaux uniformes et un cytoplasme rempli de glycogène. Le noyau devient pycnotique et les cellules se détachent de la surface (exfoliation). Ces cellules constituent la base du test Papanicolaou (Pap).

▪ **L'épithélium cylindrique :**

L'épithélium cylindrique a une couche unique de cellules cylindriques avec de la glaire au sommet et un noyau rond à la base. L'épithélium glandulaire est composé de nombreuses crête, orifice et replis et, lorsqu'il est recouvert d'une métaplasie malpighienne, ceci conduit à l'apparition des orifices glandulaires. Techniquement, l'endocol n'est pas une glande, mais le terme orifice glandulaire est souvent utilisé.

▪ **Épithélium métaplasique :**

L'épithélium métaplasique, trouvé au niveau de la JSC, commence dans la cellule de réserve sous-cylindrique (Figure n°1). Sous la stimulation de la faible acidité vaginale, les cellules de réserve prolifèrent, soulevant l'épithélium cylindrique. Les cellules métaplasiques immatures ont de gros noyaux et une petite quantité de cytoplasme sans glycogène. Lorsque les cellules mûrissent normalement, elles produisent du glycogène, formant finalement les quatre couches

d'épithélium. Le processus métaplasique commence aux extrémités des villosités cylindriques, qui sont d'abord exposées à l'environnement vaginal acide. Lorsque la métaplasie remplace l'épithélium cylindrique, le capillaire central des villosités régresse et l'épithélium s'aplatit, laissant l'épithélium avec son réseau vasculaire typique. Au fur et à mesure que la métaplasie progresse dans les fentes cervicales, elle remplace l'épithélium cylindrique et aussi l'épithélium aplati. Les fentes plus profondes, cependant, peuvent ne pas être complètement remplacées par l'épithélium métaplasique, laissant l'épithélium cylindrique sécrétant de la glaire emprisonnée sous l'épithélium malpighien. Certaines de ces glandes s'ouvrent à la surface ; d'autres sont complètement enchâssées, avec de la glaire collectée dans des kystes de Naboth. Les ouvertures glandulaires et les kystes de Naboth marquent la JSC originale et le bord extérieur de la zone de transformation d'originale(Figure n°4 a, b)[4].

3.2. Épidémiologie du cancer du col utérin :

Le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde. Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), environ 569 847 nouveaux cas sont enregistrés chaque année, dont 311 365 décès (Globocan 2018). Le cancer du col utérin reste un problème important, en particulier dans les pays sous-développés et en voie développement, où survienne environ 80% des cas (Figure n° 5). Les taux d'incidence les plus élevés de cette néoplasie sont observés en Amérique du Sud, en Afrique et en Asie du Sud[6]. En outre, les programmes de dépistage ont considérablement réduit l'incidence de la maladie dans les pays développés au cours des 50 dernières années[7].

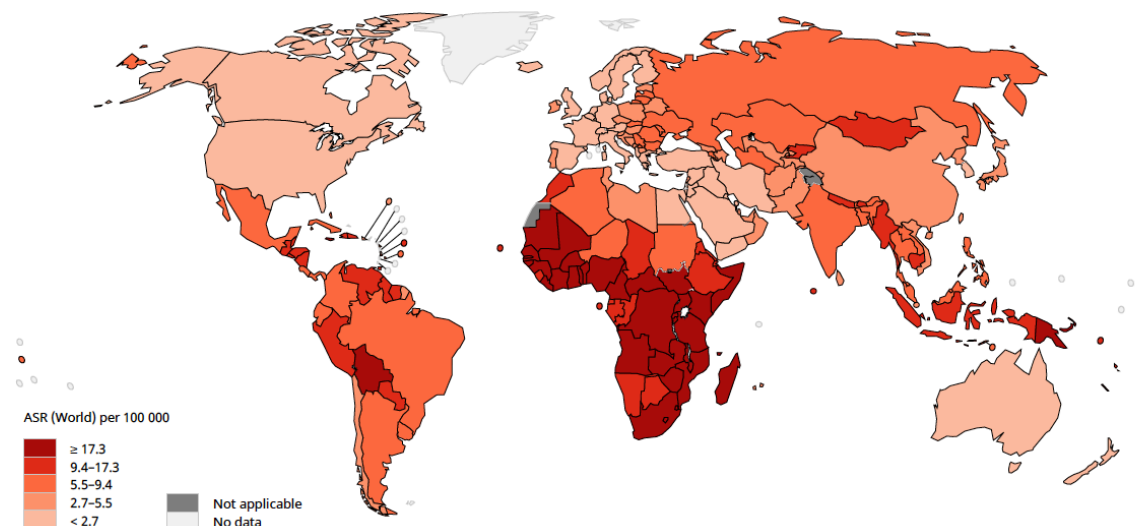


Figure 5 : Taux de mortalité estimés de col de l'utérus standardisé selon par âge en 2018 dans le monde.

Data source: GLOBOCAN 2018. Graph production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>).

3.2.1. Étiologie du cancer du col utérin :

Depuis le début des années 1970, un lien entre l'infection à HPV et le développement de lésions néoplasiques a été observé[8]. Chez l'homme, les infections à papillomavirus entraînent plusieurs proliférations bénignes, notamment des verrues ou papillomes, des lésions intraépithéliales dans la région anogénitale et des papillomes et des carcinomes dans divers sous-sites anatomiques comme la tête et le cou. Plusieurs observations ont mis en évidence l'implication étiologique du HPV dans le développement du carcinome cervical :

1. L'expression constitutive des oncoprotéines virales E6 et E7 est détectée dans les cellules cancéreuses.
2. Les expressions E6 et E7 stimulent l'immortalisation cellulaire, la prolifération cellulaire incontrôlée et l'instabilité chromosomique.
3. L'inhibition de l'expression de E6 et E7 dans les lignées cellulaires de carcinome cervical induit un arrêt de la prolifération cellulaire, après inversion du phénotype malin.

Virtuellement tous les cancers du col de l'utérus sont positifs pour l'ADN du HPV. En règle générale, les HPV à haut risque sont classés comme cancérogènes de type I : le risque attribuable au HPV pour le cancer du col de l'utérus est beaucoup plus élevé que celui du tabagisme pour le cancer du poumon [9].

Les études épidémiologiques et cas-témoins ont également davantage orienté vers le lien étroit entre l'infection par certains types d'HPV et le développement des verrues génitales et du cancer du col de l'utérus. L'importance de cette observation a été couronnée par le prix Nobel 2008 attribué au professeur Harald zur Hausen pour sa découverte suggérant que les HPV à haut risque sont les agents responsables du cancer du col utérin. À l'heure actuelle, l'Organisation mondiale de santé (OMS) considère qu'il existe suffisamment de preuves expérimentales et épidémiologiques pour considérer 13 types de HPV comme les principaux agents étiologiques du cancer du col utérin. Les HPV qui affectent la région anogénitale sont dérivés de cinq espèces :

- α -5 (HPVs 26, 51, 69, et 82)
- α -6 (HPVs 53, 30, et 56)
- α -7 (HPVs 18, 39, 45, 59, 68, et 70)
- α -9 (HPVs 16, 31, 33, 35, 52, 58, et 67)
- α -10 (HPVs 6, 11, 13, 44, et 74) [10].

Les types HPV à faible risque sont fortement associés à des proliférations bénignes telles que les verrues et les condylomes, alors que les types HPV à haut risque sont fortement associés au développement de lésions intraépithéliales de haut grade et de carcinome cervical [11-13]. La prévalence de chaque type diffère selon la sévérité de la lésion; par exemple, l'incidence des HPV 16 et 18 augmente progressivement avec l'évolution vers un carcinome invasif [12].

3.2.2. Les infections au human papillomavirus :

À ce jour, plus de 150 types différents de HPV ont été décrits, dont environ 40 infectent la région anogénitale [10]. Les types de virus associés au développement de lésions précancéreuses sont classés à haut risque ou oncogène. Depuis 1995, le CIRC de l'OMS a conclu qu'il existait suffisamment de données biologiques et des preuves épidémiologiques permettant de classer les HPV 16 et 18 comme cancérogènes de type I, c'est-à-dire cancérogènes chez l'homme. Plus tard, les HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 66 ont également été inclus dans ce groupe[14].

3.2.2.1. Transmission de human papillomavirus :

L'infection génitale à HPV est considérée comme la maladie sexuellement transmissible la plus fréquemment diagnostiquée [15, 16]. La plupart des personnes (~ 75%) ayant des activités sexuelles seront infectées par le HPV au moins une fois au cours de leur vie [17]. Les infections anogénitales à HPV sont principalement transmises par contact sexuel chez les deux sexes [18]. On pense que les infections à HPV sont facilement transmises à travers des traumatismes microscopiques de la muqueuse ou de la peau survenant lors de rapports sexuels. Par conséquent, les marqueurs de l'activité sexuelle tels que l'âge au premier rapport sexuel et le nombre élevé de partenaires sexuels récents / au cours de la vie sont fortement associés au comportement sexuel des personnes affectées [19]. Outre le contact péno-vaginal, l'HPV est également transmis par d'autres pratiques sexuelles, notamment les rapports péno-anaux, les relations sexuelles orales et les relations sexuelles vaginales [20]. L'ADN du HPV est rarement détecté chez les adolescents sans expérience sexuelle. La présence d'infection préexistante au HPV est également associée à un risque plus élevé d'acquisition d'un autre type d'HPV[21], en plus de la multiparité, de l'usage intensif de contraceptifs oraux, du tabagisme et d'antécédents de maladies sexuellement transmissibles [22]. Le comportement sexuel du partenaire masculin augmente considérablement le risque, alors que la circoncision était liée à la réduction du risque d'infection par le HPV [23]. Il a en outre été démontré que l'utilisation de préservatifs ne

protégeait pas totalement contre l'infection par l'HPV. Certaines études ont montré une forte concordance de types spécifiques entre les infections génitales à HPV chez les couples hétérosexuels ; cependant, la plupart ont vérifié une corrélation comparativement faible entre la positivité du HPV et les types parmi les échantillons cervicaux et pénien [15, 24]. Le mode de transmission non sexuel des HPV génitaux est également observé, mais à des taux inférieurs. La transmission verticale entraînant une papillomatose respiratoire juvénile [25] et la transmission horizontale d'HPV à faible risque de la vulve et du vagin à l'aide des doigts [14], les tampons et les rapports sexuels sans pénétration ont été décrits. Il a été observé que le risque d'infection par les HPV à haut risque est associé à des variables sexuelles, alors que le risque d'infection par les types d'HPV à faible risque est principalement associé à des variables sociodémographiques et d'hygiène [26].

3.2.2.2. Histoire naturelle de l'infection au human papillomavirus :

La plupart des infections à HPV ne conduisent pas au développement de lésions cervicales et peuvent être éliminées par le système immunitaire en peu de temps, généralement dans les 6 mois après l'infection initiale. L'élimination d'un type d'HPV laisse l'individu partiellement immunisé contre ce génotype [27]. Des altérations sévères du système immunitaire entraînent une prévalence plus élevée d'infections à HPV cliniquement apparentes [28]. En fait, l'immunosuppression induite par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) altère le contrôle immunitaire à médiation cellulaire des infections à HPV [29]. Le cancer du col de l'utérus survient à la suite d'étapes distinctes et séquentielles : infection aiguë par un ou plusieurs types de HPV oncogènes, suivie d'une persistance virale décelable (plutôt que d'une élimination) liée au développement de lésions précancéreuses cervicales et, éventuellement, à une invasion. La plupart des infections à HPV sont transitoires et l'élimination virale se produit spontanément sans jamais causer de lésions. Cependant, une petite proportion des infections à HPV, en particulier des types de HPV à haut risque, peut prendre plus de temps, entre 12 et 24 mois, pour disparaître [30]. Néanmoins, un petit nombre de femmes développent des infections persistantes à HPV qui peuvent durer des années. Bien qu'il n'y ait eu pas de consensus concernant la durée qui implique la persistance, celle-ci est généralement définie comme la détection du même type de HPV (ou, avec un degré d'assurance plus élevé, du même variant intratypique) deux fois ou plus sur une certaine période. La persistance est plus fréquente chez les femmes de plus de 30 ans et chez celles infectées par les HPV à haut risque [14, 31]. Les données des études de cohorte indiquent que la durée moyenne de l'infection est comprise entre

4 et 20 mois, avec les types HPV oncogènes ayant une plus longtempse durée par rapport aux infections par les types HPV à faible risque [31-33]. Les femmes infectées de manière persistante sont à risque accru de développer un cancer du col de l'utérus que les personnes présentant une infection transitoire et les femmes non infectées [32, 34, 35]. La persistance virale se présente donc comme un événement décisif dans la carcinogenèse cervicale induite par l'HPV, et diverses études confirment que le risque de CIN et de cancer invasif du col utérin est fortement associé à la détection continue de l'ADN du HPV. Environ la moitié des femmes infectées par l'HPV ne développent pas d'anticorps détectables dans le sérum et présentent un risque de réinfection avec le même type d'HPV. Si le système immunitaire ne parvient pas à éliminer les infections persistantes à HPV, un cancer du col utérin peut se développer après plusieurs décennies [14]. En outre, en ce qui concerne l'histoire naturelle du HPV, le degré à partir duquel les infections virales sont éliminées demeure une question majeure non résolue [40]. Bien que le terme «élimination» soit utilisé lorsqu'une infection par l'HPV n'est pas détectable par des méthodes de test sensibles, le HPV peut ne pas être complètement éliminé [36]. Les études sur l'histoire naturelle du HPV ont montré que le délai entre l'infection par l'HPV oncogène et le développement de la CIN, du carcinome in situ et du cancer invasif est relativement long [37]. La CIN a une incidence maximale entre 25 et 35 ans, tandis que l'incidence du cancer du col utérin survient entre 55 et 65 ans. Cette observation indique une période de latence de plusieurs années entre l'infection initiale et le développement de la CIN et la progression vers un cancer invasif.

L'histoire naturelle de la maladie liée au HPV commence par une infection aiguë entraînant le développement d'une infection infraclinique ou apparente sur le plan clinique. Les infections infracliniques disparaissent généralement sans symptômes. Cependant, après l'établissement d'une infection persistante, le processus de cancérogenèse a lieu avec perturbation de la maturation normale de l'épithélium cervical de la zone de transformation. Ces altérations entraînent des lésions pré-invasives (dysplasies) généralement asymptomatiques et détectées uniquement par des procédures cytologiques. Si les lésions de bas et de haut grade qui en résultent ne sont pas traitées, elles peuvent se développer et éventuellement devenir invasives. Néanmoins, jusqu'à ce que l'invasion survienne, l'ensemble des étapes du processus de lésion précancéreuse est réversible. Actuellement, la plupart des femmes infectées par l'HPV éliminent l'infection et les lésions précancéreuses régressent. Cependant, une portion des lésions de bas et de haut grade vont progresser et devenir invasives si elles ne sont pas traitées [14]. L'intervalle entre la première infection et la CIN de haut grade est généralement inférieur

au temps écoulé entre la CIN de haut grade et le cancer, qui a été estimé à environ 7 à 10 ans. À l'origine, on pensait qu'il existait une progression naturelle et organisée de la maladie cervicale allant de CIN1 à CIN2 à CIN3, puis au développement d'un cancer invasif du col utérin [38]. Cependant, il a été observé que l'infection persistante au HPV entraînait des lésions de haut grade sans nécessairement passer par les lésions de bas grade [39, 40]. La prévalence élevée des infections à HPV dans la population féminine en général et le taux relativement faible de cancer du col de l'utérus indiquent que des facteurs exogènes et inhérents au virus et à l'hôte peuvent avoir une incidence sur le destin de ces infections : une lésion proliférante bénigne ou une tumeur sujette à une transformation maligne au cours de plusieurs années, ou simplement l'élimination de cellules infectées [41]. La capacité à éviter le système immunitaire est l'un des facteurs clés de la prévalence du virus et de sa persistance. Dans le cas d'une infection à HPV, le faible niveau d'expression des gènes viraux dans les cellules basales, ainsi que l'absence d'inflammation et la lyse cellulaire, limitent la présentation efficace de l'antigène des produits viraux au système immunitaire. En outre, il a été observé que ces virus limitent l'efficacité de la présentation de l'antigène par différents mécanismes [42]. Tous ensemble, ces mécanismes contribuent à retarder l'élimination des cellules infectées, ce qui pourrait expliquer la persistance inhabituelle de l'infection à HPV chez les individus immunocompétents. Des facteurs liés au virus ont également été impliqués dans la carcinogenèse induite par le HPV. Par exemple, pour l'HPV-16 (et d'autres types cancérigènes), les variants intratypiques sont importants pour l'évolution naturelle de la néoplasie cervicale [43]. Les charges virales étaient également clairement associées aux maladies concomitantes et au risque de néoplasie [44]. De plus, la sensibilité ou la protection contre le carcinome cervical et les lésions précurseurs a été associée aux allèles et haplotypes du MHC (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I et II [45, 46]. Pour la carcinogenèse cervicale, les hormones stéroïdes (œstrogènes et progestérones) peuvent également rendre les femmes plus sujettes à l'initiation et au développement réussi de la progression de la maladie en association avec l'infection à HPV [47]. Enfin, l'association entre l'HPV et d'autres agents sexuellement transmissibles tels que l'herpès simplex, le VIH, Trichomonas, Chlamydia, cytomégalovirus, Treponema et Gardnerella dans le développement d'une néoplasie cervicale a été précisée [14].

3.2.2.3. Organisation du génome d'HPV :

Le HPV est constitué d'une capsidie non enveloppée d'environ 50 nm de diamètre qui renferme une seule molécule d'ADN double brin circulaire d'environ 8 000 pb associée à des histones cellulaires [10]. Globalement, les divers types d'HPV présentent une organisation génomique bien conservée. Le génome viral est divisé en trois régions fonctionnelles : une région régulatrice (LCR ou longue région de contrôle), une région précoce (E pour early en anglais) et une région tardive (L pour late en anglais) (Figure n°6). Sept ou huit gènes sont organisés dans la région précoce et deux dans la région tardive. Tous les gènes sont transcrits à partir d'un seul brin d'ADN dans un ARNm polycistronique [53]. Les gènes de la région précoce, désignés par E1, E2, ..., E8, sont impliqués dans le contrôle de la réplication et de la transcription (E1, E2) et dans la transformation cellulaire (E5, E6 et E7). Les gènes tardifs L1 et L2 codent pour les protéines majeures et mineures de la capsidie, respectivement.

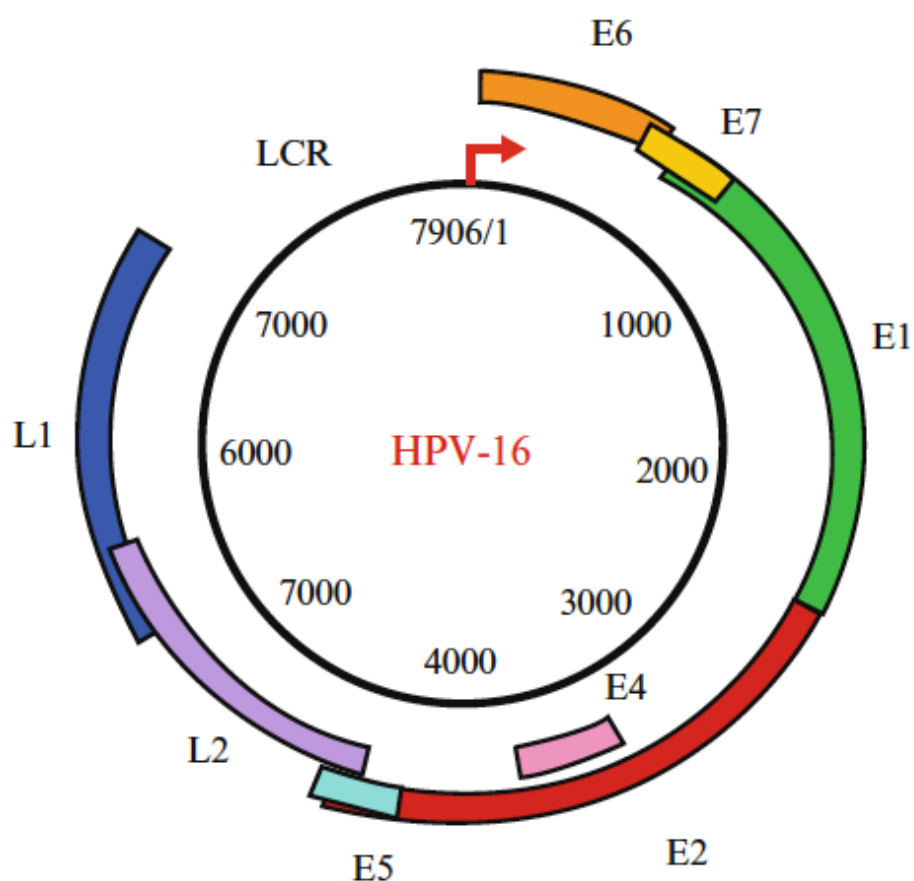


Figure 6 : Carte physique du génome de HPV16.

Le génome viral est divisé en trois régions fonctionnelles : une région régulatrice (LCR ou longue région de contrôle) et des régions précoces (E) et tardives (L).

3.2.2.4. Régulation de l'expression du HPV :

La LCR comprend environ 10% du génome viral dans une région située entre les gènes L1 et E6 [54]. La régulation de l'expression du HPV est contrôlée par divers facteurs de transcription viraux et cellulaires qui se lient à des éléments cis spécifiques dans la LCR. La séquence nucléotidique de ce segment non codant du génome viral diffère largement entre les différents types d'HPV. Dans les HPV oncogènes à haut risque, la transcription commence à partir de deux principaux promoteurs viraux, dont l'un initie la transcription de gènes précoces viraux en amont du gène E6. Le promoteur précoce de HPV-16 est connu sous le nom de P97. La LCR des HPV est exclusivement active dans les cellules épithéliales, hôte naturel de ces infections.

La régulation de la transcription du HPV dans le génome est médiée par la protéine virale E2 [55]. Dans la LCR, quatre sites de liaison conservés avec E2 sont observés dans la plupart des types d'HPV infectant la muqueuse anogénitale. La LCR est fonctionnellement divisée en trois segments : 5' distal, central et 3' (Figure n°7). Le segment 5' distal englobe des sites pour la terminaison de la transcription et la polyadénylation du transcrit polycistronique. Le segment central de la LCR entoure une région amplificatrice de la transcription spécifique de l'épithélium et est flanqué de deux sites de liaison E2 [56]. La plupart des facteurs de transcription cellulaires se lient aux éléments cis dans cette région, régulant ainsi la transcription des gènes viraux précoces du promoteur situé à l'extrémité 3' de la LCR [57]. Celles-ci incluent AP1, NFI, TEF1, OCT1, YY1, BRN-3a, NF-IL6, KRF-1, NFkB, FOXA1 et GATA3, entre autres [54, 58]. De plus, l'amplificateur de nombreux types d'HPV génitaux est activé par les récepteurs des glucocorticoïdes et de la progestérone, ce qui augmente l'expression de E6 et E7 [59].

impliquée dans la maturation et la libération de particules virales dans l'environnement extracellulaire [64].

La protéine précoce E5 :

La protéine E5 est hydrophobe et principalement localisée dans le réticulum endoplasmique [65]. La protéine E5 est la principale protéine transformante du virus du papillome bovin (BPV-1); contrairement à son homologue humain, la protéine E5 de l'HPV a une activité de transformation faible. Dans les cellules infectées par l'HPV, la protéine E5 amplifie le signal mitogène du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) [66], éventuellement en se liant à l'ATPase vacuolaire, modifiant ainsi le pH endosomal et le renouvellement de l'EGFR [67]. Par l'activation de l'EGFR, la protéine E5 peut interférer avec plusieurs voies de transduction de signal, y compris la voie de « Mitogen-activated protein kinase (MAPK) » [68]. Dans les tests de culture tissulaire, la protéine E5 de l'HPV peut augmenter l'activité de transformation des protéines E6 et E7 [69], suggérant un rôle de soutien de cette protéine dans la progression tumorale. La protéine E5 réduit également les niveaux de surface de protéines du MHC (Major Histo Compatibility Complex) de classe I [70].

La protéine précoce E6 :

La protéine E6 du HPV infectant la région anogénitale est généralement bien conservée (homologue à 45–70% du E6 du HPV16). Cette protéine contient 151 acides aminés et présente quatre motifs Cys-XXCys essentiels pour la liaison du zinc, car elle entraîne la formation de deux structures à doigts de zinc espacées de 29 acides aminés. Ces motifs sont importants pour l'activation de la transcription, de la transformation, de l'immortalisation et de l'association avec certaines protéines cellulaires [71]. La propriété la mieux connue de la protéine E6 de l'HPV à haut risque est sa liaison avec la protéine suppresseur de tumeur cellulaire TP53 dans le cadre d'un complexe trimérique avec la protéine cellulaire E6AP ubiquitine ligase, ainsi que la dégradation de la TP53 via la voie de protéolyse dépendante de l'ubiquitine [72]. La protéine E6 de l'HPV à haut risque interagit également avec les protéines PDZ, qui jouent un rôle important dans la transduction du signal. Les protéines de cette famille telles que MUPP-1, hSCRIB et hDlg sont dégradées après la liaison à l'extrémité carboxy-terminale de E6 [73, 74]. Une autre protéine cellulaire appelée E6BP (protéine de liaison à E6) interagit en outre avec le HPV à haut risque et la E6 de BPV-1. Cette protéine est identique à une protéine de liaison au calcium, ERC-55, bien que l'importance de cette interaction ne soit pas encore connue. Par

ailleurs, d'autres protéines cellulaires qui se lient à E6 des types d'HPV à haut risque ont été identifiées, y compris le co-activateur de transcription p300 / CBP [75] et la paxilline, impliquée dans la transduction du signal de la membrane plasmique au cytosquelette d'actine [76]. Aussi, il a été démontré que la protéine E6 de l'HPV-16 induisait une activité de télomérase dans les kératinocytes humains aux stades précoces de l'infection, augmentant ainsi la durée de vie des cellules infectées [77]. La protéine E6 active la transcription de hTERT par l'action combinée de MYC et SP1 [78].

La protéine précoce E7 :

La protéine E7 est une phosphoprotéine de 98 acides aminés contenant deux motifs Cys-XX-Cys similaires à la protéine E6, suggérant une relation évolutive entre ces protéines. La région amino-terminale de la protéine E7 comprend deux domaines qui correspondent partiellement et complètement aux régions conservées 1 et 2 (CR-1 et CR-2) de la protéine adénovirus E1A, respectivement. Les deux régions de la protéine adénovirus E1A sont associées à la transformation cellulaire [71].

De même que E1A, la protéine E7 de l'HPV à haut risque interagit avec la pRb hypophosphorylée, produit du gène suppresseur de tumeur du rétinoblastome, et dégrade lapRB par le biais d'une protéolyse dépendante de l'ubiquitination [79]. En conséquence, la régulation négative du cycle cellulaire par la pRb est perdue en libérant des membres de la famille du facteur de transcription E2F associés auparavant dans des complexes avec pRb. La protéine E7 de l'HPV à haut risque se lie à la pRb avec une plus grande affinité que la protéine E7 de l'HPV à faible risque. Cette différence semble résulter d'un seul changement d'acide aminé en position 21 qui influence également la capacité de E7 à coopérer avec la protéine RAS activée dans la transformation des cellules hépatiques de souris. La protéine E7 altère également la régulation du cycle cellulaire par le biais d'interactions avec les histones désacétylases (HDAC) [71]. En effet, il a également été démontré que la protéine E7 de l'HPV à haut risque s'associait à des protéines apparentées à la pRb telles que P107 et P130, en plus d'inhiber les kinases dépendantes cyclines p27 et p21 [80]. De plus, l'expression de E7 conduit à l'expression constitutive des cyclines A et E [81]. L'expression de E7 induit également un nombre anormal de centrosomes dans les kératinocytes humains primaires, conduisant à une aneuploïdie et à une instabilité génomique des cellules infectées [82]. L'expression de E7 favorise l'accumulation de la protéine p16INK4a dont l'expression est réprimée par pRb. Pour cette raison, l'expression

de p16 a été proposée comme biomarqueur permettant d'identifier la dysplasie épithéliale dans les biopsies cervicales [83].

Les protéines tardives L1 et L2 :

La protéine tardive L1 est le constituant principal de la capsid virale, représentant environ 80% du total des protéines virales. Cette protéine contient des épitopes de type spécifique et est hautement immunogène [64]. La protéine L2 est moins conservée et plus abondante que la protéine L1. C'est le composant mineur de la capsid virale, mais elle joue un rôle important dans l'incorporation de l'ADN viral dans le virion et dans l'interaction du virion mature avec la surface de la cellule [10]. L'expression des protéines L1 et L2 dans des systèmes hétérologues a permis d'obtenir des pseudo-particules virales vides (VLP : virus-like particles). Néanmoins, il a été démontré que la protéine L1 seule est suffisante pour la formation de ces particules [84]. Celles-ci sont relativement résistantes à la chaleur et aux solvants organiques et se sont révélés être une source importante d'antigènes viraux pour les tests sérologiques et le développement de vaccins prophylactiques contre l'HPV [85].

La taxonomie des HPV :

Les premières preuves de la diversité du génome du HPV remontent au début des années 1970 et reposent sur l'observation que l'ARNm préparé à partir de verrues plantaires hybridées avec l'ADN d'autres verrues plantaires, mais pas avec l'ADN provenant d'autres sites anatomiques [19]. L'hétérogénéité génétique de l'ADN du HPV a été corroborée sur la base des différences dans les aspects de clivage des enzymes de restriction [86]. Le HPV appartient à la famille des Papillomaviridae [18]. La protéine L1 est le gène le plus conservé du génome et a donc été utilisée pour l'identification de nouveaux types de papillomavirus (PV) au cours des 15 dernières années. Sur la base de la séquence complète des nucléotides de la L1, les PV ont été regroupés dans un arbre phylogénétique dans lequel des grappes d'ordre supérieur comprennent différents genres identifiés par des lettres grecques (Figure n°8). Différents genres partagent moins de 60% d'identité de séquence nucléotidique dans le gène L1. Par ailleurs, les grappes d'ordre inférieur sont constituées d'espèces numérotées séquentiellement, et les membres de chaque espèce partagent une identité de nucléotides comprise entre 60 et 70% dans la région L1. La majorité des types HPV sont regroupés en trois genres différents :

- α - papillomavirus, englobe les types HPV principalement isolés à partir des lésions génitales

- β - papillomavirus référé comme HPV lié à l'épidermo dysplasie verruciformis
- γ -papillomavirus β - et γ - papillomavirus ont été principalement isolés de lésions cutanées [18].

Les types d'HPV comprennent les génotypes dès lors que ceux-ci sont définis comme un génome viral avec une séquence complète du gène tardif L1 qui est différente d'au moins 10% de celle de tout autre type [10]. Environ 40 types d'HPV infectent la région anogénitale parmi plus de 150 types d'HPV décrits à ce jour [18].

Bon nombre de ces types d'HPV se sont révélés omniprésents et sont distribués dans le monde entier. La comparaison de séquence d'isolats du même type d'HPV a révélé une certaine hétérogénéité nucléotidique intratypique. En conséquence, le comité de la nomenclature des papillomavirus a établi que les génomes du HPV sont classés en variants moléculaires lorsqu'ils présentent plus de 98% d'identité avec la séquence prototype du gène L1 [87].

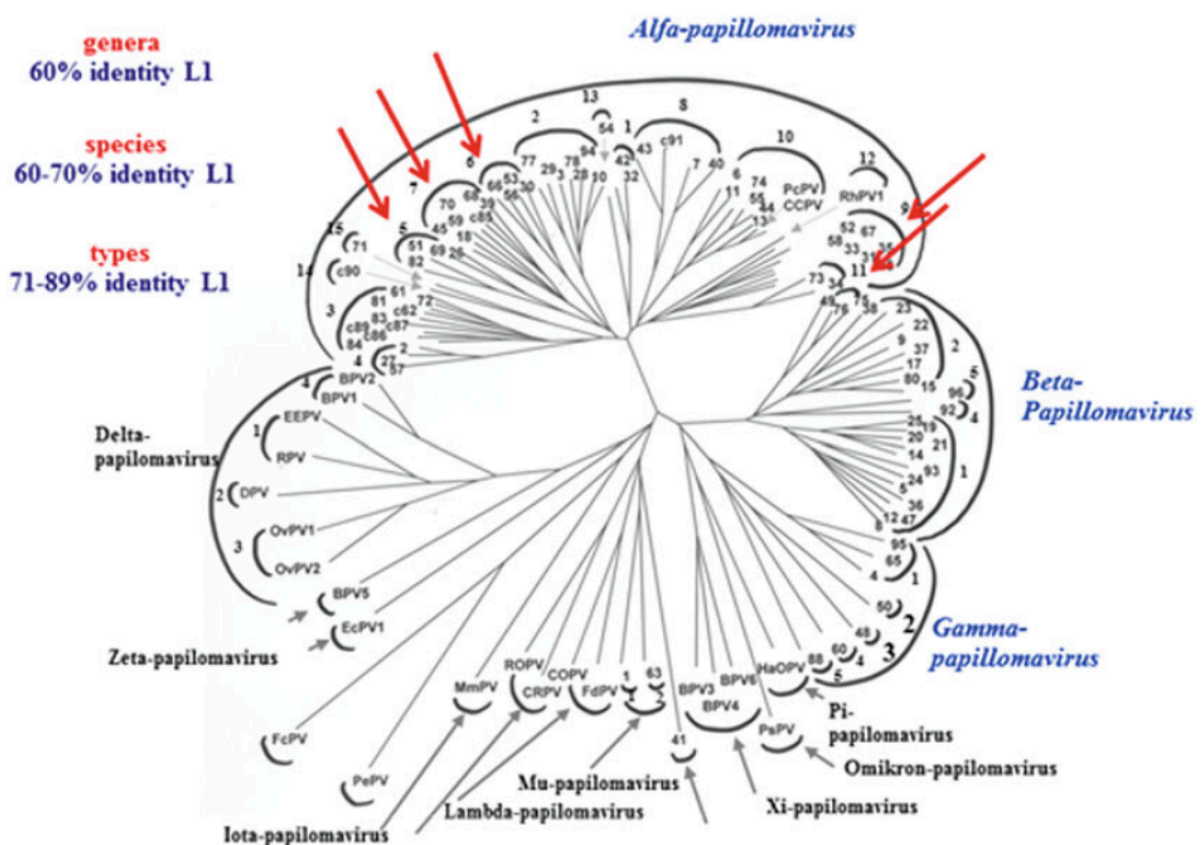


Figure 8 : Arbre phylogénétique des papillomavirus basé sur l'alignement de séquence de nucléotides L1.

La majorité des types HPV sont regroupés en trois genres différents : α – papillomavirus ; β – papillomavirus ; et γ - papillomavirus. Les flèches rouges indiquent les espèces contenant des HPV oncogènes à haut risque.

L'analyse du génome complet de 12 isolats de HPV-16 a également révélé que 4% de la séquence virale complète était variable dans les huit gènes viraux et que les positions des acides aminés étaient variables à 9,9% [88]. Cette étude a également montré que les gènes E4 et E5 sont plus variables que la LCR, laquelle avait déjà été démontrée comme pouvant atteindre 5% de différence entre les variants moléculaires [89]. En raison de la prévalence élevée de ces types de virus dans le monde, les études les plus approfondies sur l'hétérogénéité nucléotidique intratypique du HPV ont été réalisées pour l'HPV-16 [88–90], suivies des HPV 18 et 45 [91], des HPV 6 et 11 [92, 93], des HPV 5 et 8 [94] et, plus récemment, des HPV 53 [95], 31, 33, 35 et 52 [96]. L'analyse comparative de la séquence nucléotidique de ces virus suggère que l'HPV-16 a évolué séparément sur une longue période en Afrique et en Eurasie. La dispersion et le faible taux d'évolution documentés impliquent que l'HPV a co-évolué avec ses hôtes naturels au cours d'une période de quelques millions d'années [91]. On estime que la diversité observée entre les types HPV 16, 18 et probablement d'autres types représente plus de 200 000 années d'évolution à partir d'un génome précurseur probablement originaire d'Afrique.

Certains types de virus tels que les HPV 6 et 11 sont exclusivement associés à des proliférations bénignes telles que les condylomes et les verrues communes, et sont appelés HPV oncogéniques à faible risque. D'autre part, les HPV oncogènes à haut risque sont considérés comme les agents responsables de la plupart des cancers du col utérin, avec plus de 99% des lésions cervicales contenant l'une de ces séquences virales (c'est-à-dire les HPV 16, 18, 31 et 33, etc.) [97]. L'HPV-16 est sans aucun doute le type viral le plus cancérigène tel que mesuré par le nombre de cas de cancer du col utérin et son précurseur immédiat, CIN de grade 3 (CIN3) [11].

Cycle de vie du HPV :

Toutes les lésions associées au HPV sont d'origine épithéliale, y compris l'épithélium cylindrique de l'endocol utérin, l'épithélium malpighien stratifié de l'exocol et l'épithélium malpighien de la peau. Les divers types d'HPV infectent les épithéliums de différents sites anatomiques ; cependant, des différences fonctionnelles, encore inconnues, contraignent l'infection virale par des types spécifiques d'HPV à des types d'épithélium restreints. Les cancers du col utérin surviennent principalement dans la zone de transformation cervicale. Dans cette région, l'épithélium malpighien stratifié du vagin rassemble et remplace l'épithélium glandulaire du canal endocervical. L'épithélium malpighien stratifié renferme diverses couches de cellules (kératinocytes) : les couches basales, épineuse et granulaire et cornée (Figure n°9). La couche basale est composée de cellules en prolifération qui peuvent rester en division dans

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

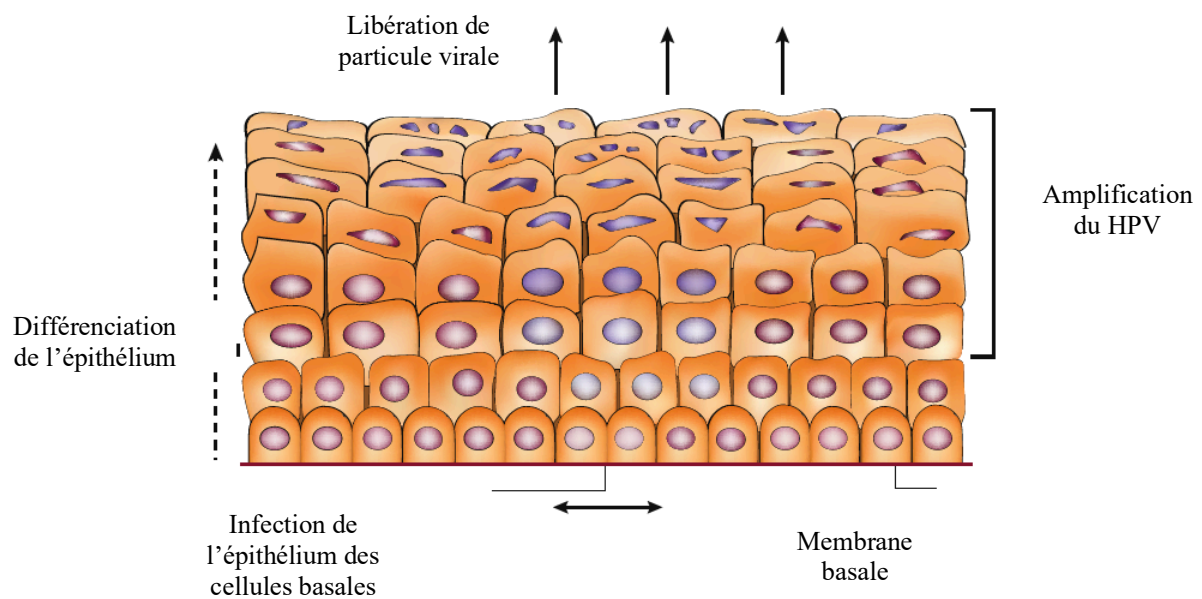


Figure 9 : Cycle de vie du HPV

L'infection initiale par HPV se localise dans les cellules des couches basales de l'épithélium stratifié qui sont exposées à la suite de petits traumatismes survenus, par exemple lors d'un rapport sexuel. Des preuves expérimentales indiquent que le virion du HPV se lie initialement aux protéoglycanes sulfate de l'héparane sur la membrane basale [98], où il subit un changement conformationnel qui permet le clivage par une furine et l'exposition d'une région N-terminale de la protéine L2. Les virions du HPV sont ensuite transférés vers un récepteur de la cellule épithéliale basale [99]. Il est probable que la protéine L1 se lie à ce second récepteur une fois seulement que les étapes initiales d'internalisation des VLP de L1 et des capsides L1 / L2 infectieuses sont indiscernables [100]. Après l'infection des cellules épithéliales basales, les génomes d'HPV sont établis en tant qu'épisomes dans le noyau de la

cellule. Ceci est généralement associé à un faible nombre de copies virales, à aucune anomalie cytologique et préférentiellement à l'expression précoce des gènes, bien qu'à un faible niveau [99]. La réplication du génome viral et l'expression des protéines ne surviennent que dans des couches épithéliales différenciées. Les promoteurs du HPV sont actifs dans les couches supra basales épineuses et granulaires, ce qui suggère que la synchronisation du cycle de vie viral avec le programme de différenciation épithéliale pourrait être due en partie à la liaison dans la LCR à des facteurs de transcription cellulaires exprimés différemment dans diverses couches de l'épithélium. Dans les cellules supra basales, les protéines virales E1 et E2 sont exprimées, la réplication du HPV a lieu et la charge virale est augmentée à environ 50 à 100 copies par cellule. Au cours de la division des cellules infectées, une des cellules filles continue à se diviser dans la couche basale servant de réservoir d'ADN viral [10]. Les cellules supra basales positives pour l'HPV ne parviennent pas à se retirer du cycle cellulaire et continuent à soutenir la synthèse de l'ADN et à exprimer les marqueurs de prolifération cellulaire [101]. La protéine E7 de l'HPV-16 s'est avérée nécessaire et suffisante pour induire la synthèse d'ADN dans les cellules supra basales [101] en interagissant avec des membres de la famille du rétinoblastome (Rb) (p105 (pRB), P107 et P130). Les expressions des protéines E6 et E7 sont également importantes pour le maintien des épisomes viraux dans les couches épithéliales non différenciées, bien que le mécanisme par lequel cela se produit n'ait pas encore été complètement élucidé. Les particules virales matures sont libérées par les kératinocytes superficiels desquamants [64].

Étant donné que l'HPV nécessite la différenciation de l'épithélium malpighien pour compléter son cycle de vie, la mise au point d'un système *in vitro* capable de maintenir la réplication de ce virus a été un défi pendant de nombreuses années. Aujourd'hui, la méthode la plus utilisée pour étudier le cycle de vie d'un virus est la culture organotypique d'épithélium. Histologiquement, ces cultures ressemblent à l'épithélium dont elles sont dérivées une fois que toutes les couches épithéliales sont visibles dans ces cultures. Les kératinocytes des HPV 16 ou 18 immortalisés ont ensuite été utilisés pour l'établissement de cultures organotypiques. Il s'agissait clairement d'épithélium anormal et ressemblant *in vivo* à une néoplasie intraépithéliale malpighienne, c'est-à-dire une architecture tissulaire désorganisée et des cellules mitotiques dans toutes les couches épithéliales vivantes [102]. De plus, les cultures organotypiques dérivées de cellules immortalisées par l'HPV pourraient être distinguées des kératinocytes normaux par le motif d'expression de PCNA à travers toutes les couches épithéliales, indiquant le maintien d'un état prolifératif. Des degrés croissants de dysplasie ont

également été associés à une diminution de l'expression de marqueurs de différenciation tels que la cytokératine 10 et la profilaggrine [64].

Potentiel oncogénique du HPV :

L'ADN du HPV s'intègre souvent dans le génome de la cellule ; cet événement est plus communément observé dans les lésions précancéreuses (telles que la CIN3, le carcinome in situ) et le cancer invasif, comparé aux grades CIN ½ (CIN 1 et 2) et aux lésions bénignes. L'intégration du virus est distribuée aléatoirement sur l'ensemble du génome, bien qu'une certaine prédilection pour les sites fragiles ait été observée [103]. Il n'est pas clair si l'intégration virale modifie l'expression des gènes cellulaires d'une manière biologiquement pertinente. D'autre part, une interruption du génome viral survient généralement entre l'extrémité 3' du gène E1 et l'extrémité 5' du gène E2 et entraîne une expression constitutive de E6 et E7 [71]. Il a été observé que les ARNm des protéines E6 et E7 exprimés à partir de copies intégrées montrent une stabilité accrue et que l'intégration confère un avantage de croissance sélective par rapport aux cellules ne contenant qu'un ADN viral épisomique [104]. La synthèse continue des oncoprotéines E6 et E7 est une étape essentielle vers le développement de tumeurs malignes.

L'activité biologique des protéines E6 et E7 dépend de la cellule hôte infectée par le virus ou transfectée avec des gènes sélectionnés du HPV. Les protéines E6 et E7 coopèrent indépendamment avec l'oncogène RAS activé dans l'immortalisation et la transformation de cellules primaires de foie de souris et de rat. L'expression des protéines E6 ou E7 est également suffisante pour transformer des cellules immortalisées par les rongeurs [105, 106]. Par ailleurs, quels que soient RAS ou E7, E6 est capable de transformer des cellules NIH3T3 [107], d'immortaliser des cellules épithéliales mammaires humaines et des cellules hépatiques humaines [108]. Une fois que les cellules épithéliales malpighiennes sont l'hôte naturel du HPV, des cultures génitales de kératinocytes humains ont été largement utilisées pour étudier les fonctions des protéines E6 et E7. Il a été montré que les deux protéines coopéraient dans l'immortalisation des kératinocytes humains primaires [109, 110] et dans l'inhibition de la différenciation terminale de ces cellules induite par le sérum et le calcium [111]. Bien qu'elles aient modifié la croissance et la différenciation, les cellules immortalisées par l'HPV sont incapables de se développer indépendamment de l'ancrage et d'induire des tumeurs chez les souris athymiques. Des modifications génétiques supplémentaires semblent être nécessaires pour la progression maligne [9].

L'interaction moléculaire entre l'HPV et les protéines cellulaires a fait l'objet de nombreuses études au cours des 20 dernières années. Comme décrit ci-dessus, les protéines E6 et E7 des HPV à haut risque stimulent la prolifération cellulaire en interagissant avec et en supprimant la fonction des protéines cellulaires impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. De nombreuses protéines ont été identifiées qui se lient aux oncogènes E6 et E7 des HPV à haut risque et beaucoup d'entre elles restent à décrire. Ces protéines sont situées dans différents compartiments cellulaires et peuvent contribuer différemment à l'activité de transformation du HPV. Les protéines TP53 et pRB sont des cibles bien caractérisées des oncoprotéines d'HPV à haut risque, mais des études récentes ont montré que l'interférence dans des voies supplémentaires est tout aussi importante pour la survenue de la transformation. Différentes études suggèrent que la liaison de la protéine E6 du HPV aux membres de la famille de protéines PDZ et l'activation de hTERT sont nécessaires à l'immortalisation des cellules, alors que la dégradation provoquée de la TP53 par la protéine E6 du HPV à haut risque est importante pour la transformation cellulaire. Cependant, l'immortalisation de ces cellules nécessite en outre l'inactivation de la voie pRb par mutation de ce gène ou par interaction avec l'oncoprotéine virale E7. L'interaction de la protéine E7 du HPV à haut risque avec le HDAC s'est révélée cruciale pour l'immortalisation des kératinocytes humains primaires et pour le maintien des épisomes.

La plupart des tumeurs associées au HPV présentent de nombreux déséquilibres chromosomiques, notamment des gains ou pertes de chromosomes entiers et des réarrangements chromosomiques pouvant être observés dans les lésions cervicales précancéreuses associées au HPV. Pour cette raison, on pense que l'instabilité génétique est un événement précoce dans la carcinogenèse induite par l'HPV, survenant avant l'intégration du virus dans les chromosomes de l'hôte [112].

En résumé, les types d'HPV à haut risque sont les agents responsables des cancers du col utérin et des tumeurs des zones anogénitales et oropharyngées des femmes et des hommes. Les connaissances sur les oncogènes HPV et leurs capacités de transformation ont permis de reconnaître l'origine virale des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Les implications pour la prévention et le contrôle du cancer du col utérin sont inestimables : le dépistage avec le test HPV s'est avéré plus sensible que le test Pap, tout en permettant une surveillance adéquate des maladies dues au HPV après l'introduction des vaccins prophylactiques. L'avènement des vaccins anti-HPV hautement efficaces contre les HPV 16 et 18 semble prometteur pour contribuer à la réduction d'un nombre considérable de tumeurs qui,

sans intervention, continueront à augmenter en nombre (ces différents éléments seront discutés dans les sections suivantes).

3.2.2.6. La prévalence de human papillomavirus :

Selon une méta-analyse portant sur des données provenant de plus de 1 000 000 de femmes dans le monde, la prévalence du HPV génital parmi les frottis cervicaux cytologiques normaux est d'environ 10%, allant de 1,6 à 41,9% [48]. Par ailleurs, chez les femmes chez qui on a diagnostiqué une CIN, la prévalence du HPV varie de 50 à 90% et de 80 à 99% chez celles ayant une tumeur cervicale [11, 49]. Globalement, la prévalence du HPV est plus élevée en Afrique et en Amérique du Sud, elle est la plus faible en Europe et intermédiaire en Asie.

En ce qui concerne la prévalence du HPV spécifique selon l'âge chez les femmes, plusieurs études ont rapporté un pic chez les plus jeunes (25 ans) peu après l'initiation sexuelle de la plupart des femmes, généralement attribué à des niveaux d'activité sexuelle plus élevés avec plusieurs partenaires et à une faible immunité virale [12, 50]. Dans certaines populations, la prévalence spécifique par âge diminue fortement et atteint des niveaux très faibles aux âges plus avancés. Dans d'autres populations telles que celles de l'Inde et d'Afrique subsaharienne, la prévalence du HPV reste presque inchangée à travers les âges (Figure n°10) [51].

Par ailleurs, en Amérique, en Afrique et en Europe, un deuxième pic apparent d'infection à HPV chez les femmes de 45 ans et plus est observé, ce qui pourrait être attribué aux changements hormonaux précédant la ménopause, aux changements de comportement sexuel hommes/femmes, ou à des taux encore plus élevés de persistance du HPV aux âges avancés [48, 52]. Le risque relatif de développer un cancer du col utérin chez les patientes présentant une infection persistante à HPV oncogène est en moyenne 50 fois supérieur à celui des femmes négatives au HPV [14]. Parmi tous les types d'HPV qui infectent le tractus anogénital, le HPV16 est le plus fréquent dans le monde [53].

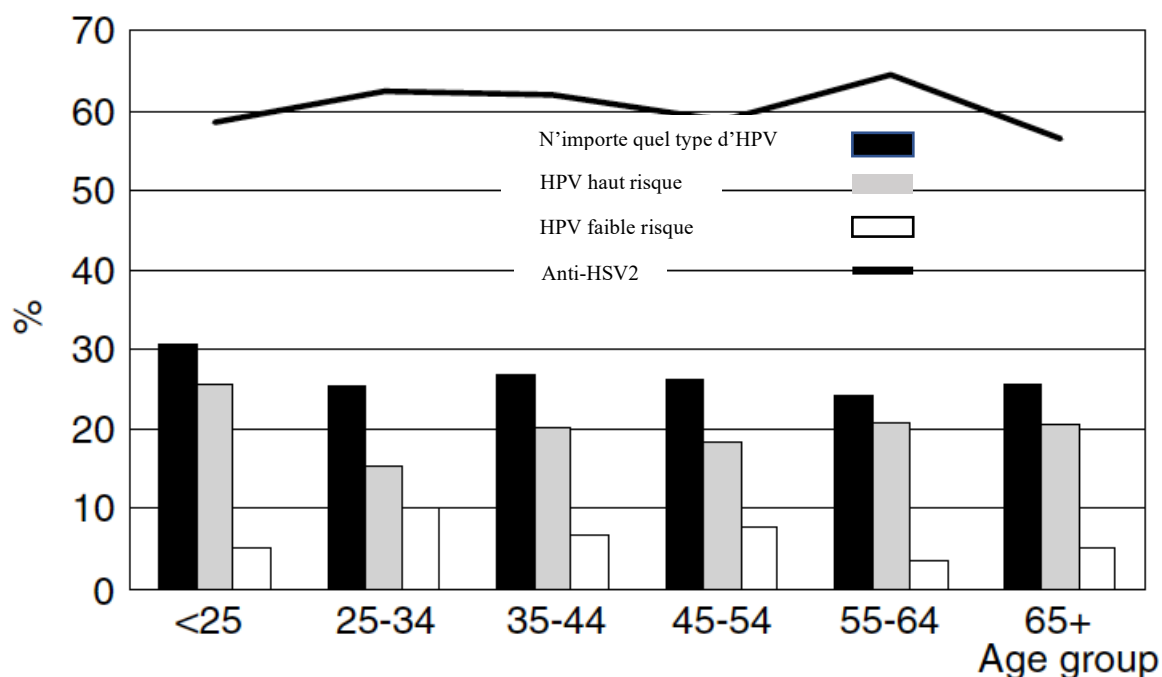


Figure 10 : Prévalence du HPV selon l'âge spécifique et les anticorps anti herpès simplex 2. Tirée et adaptée à partir des travaux de Thomas, JO et al., British Journal of Cancer (2004) 90, 638–645. doi:10.1038/sj.bjc.6601515.

Le HPV-16 est observé dans 30% des prélèvements cytologiques normaux à HPV positifs et dans 50 à 90% des tumeurs à HPV positives [54]. La détection du HPV-18 varie de 10 à 20% dans les échantillons de cancers du col utérin. Par ailleurs, la prévalence des types d'HPV les moins prévalents varie largement [12]. Les types 6, 11, 59, 68, 73 et 82 sont rares de façon consistante dans les études sur le cancer du col utérin [55]. L'incidence des infections à HPV à haut risque est plus élevée que celle des types à faible risque [33, 51]. La variation de la prévalence du HPV au sein de chaque catégorie histologique peut être un effet de différentes méthodologies utilisées pour la détection et le typage de l'ADN viral, y compris l'utilisation de différentes amorces dans les réactions de PCR (polymerase chain reaction) et les effets de cohorte, en plus des erreurs de classification cytologique et / ou des erreurs lors du prélèvement d'échantillons cervicaux. Néanmoins, des études menées dans différents pays, mais utilisant des méthodologies identiques, ont mis en évidence des variations de la prévalence de l'infection à HPV, suggérant que cette différence peut être influencée davantage par le comportement sexuel intrinsèque de chaque population [56]. Par exemple, la prévalence de l'ADN du HPV chez les hommes et les femmes était cinq fois plus élevée en Colombie qu'en Espagne, ceci était compatible avec l'incidence du cancer du col utérin dans ces pays [15].

3.3. Histopathologie cervicale :

3.3.1. Évolution des terminologies des lésions intraépithéliales malpighiennes:

Elles sont définies comme «des altérations de l'épithélium malpighien dans la zone de transformation du col utérin, induites par une infection à HPV». Morphologiquement, elles sont caractérisées par des anomalies de maturation et des anomalies nucléaires. La première description a été publiée en 1888 par Sir John Williams. Par la suite, le concept de carcinome in situ (CIS) a été défini, et des lésions présentant des caractéristiques anormales non conformes aux critères du CIS ont été identifiées. À partir des années 1950, des termes confus et imprécis ont été inventés pour désigner ces lésions, tels que «anaplasie» et «hyperplasie basocellulaire». En 1952, Reagan et Hicks ont introduit le terme «hyperplasie atypique» pour les lésions cervicales présentant un plus haut degré de différenciation que le CIS, mais présentant un faible risque de développer un carcinome invasif. Peu de temps après, elle a été remplacée par «dysplasie», qui a été stratifiée comme suit : légère, modérée et sévère. En 1956, Koss et Durfee ont décrit les koilocytes, notant des similitudes avec la description de Reagan d'une dysplasie légère. En 1976, Meisels et Fortin ont observé une association entre ces modifications et l'infection à HPV. En 1969, Richart proposait que la cancérogenèse cervicale comprenne un spectre allant de la dysplasie légère au carcinome et introduisait le terme «néoplasie intraépithéliale cervicale» (CIN) afin de souligner le rôle de ces lésions en tant que précurseurs du cancer. En 1975, l'OMS a proposé l'unification de la terminologie et peu de temps après, la Société internationale des pathologistes gynécologues a remplacé le terme «dysplasie» par «néoplasie intraépithéliale cervicale» (CIN). Selon l'épaisseur épithéliale ou les strates touchées, une dysplasie légère correspond à une CIN 1, une dysplasie modérée à une CIN 2 et une dysplasie sévère à une CIN-3 / CIS [57, 58]. Vers la fin des années 1980, notre connaissance de la biologie et des mécanismes oncogènes du HPV a augmenté à mesure que la subjectivité dans la distinction entre CIN 2 et CIN 3 devenait apparente. À l'heure actuelle, l'OMS recommande l'utilisation d'une nomenclature à deux grades basés sur le système de Bethesda : (1) la lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade (LIEBG) et (2) lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade (LIEHG). Cette terminologie est plus reproductible et plus pertinente sur le plan biologique [59].

La figure n°11 ci-dessous représente un résumé des différentes terminologies utilisées.

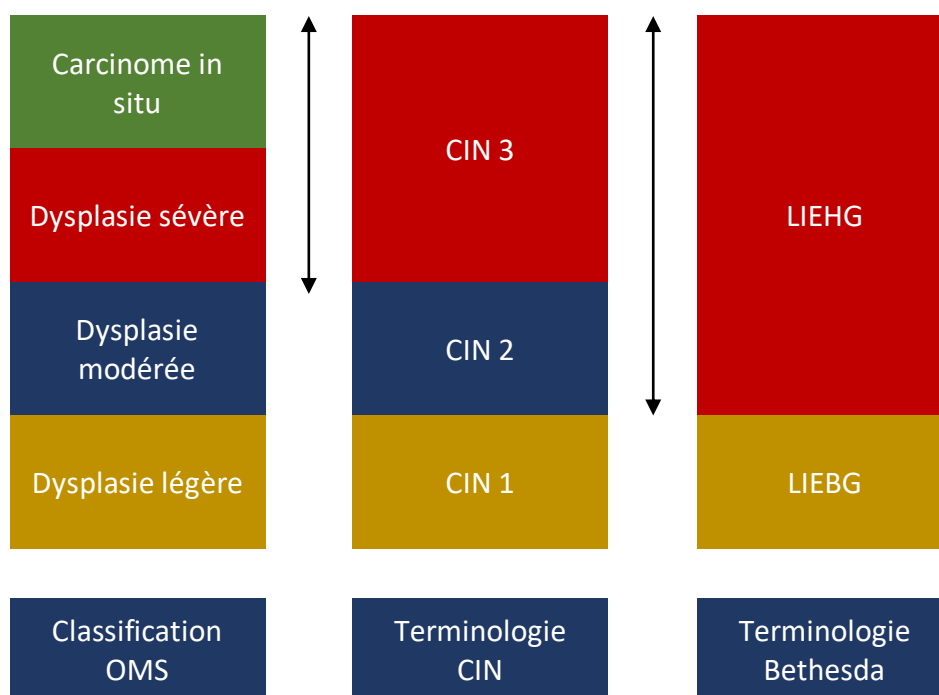


Figure 11 : Comparaison des différentes terminologies utilisées dans les lésions intraépithéliales malpighienne cervicales.

OMS = Organisation mondiale de la santé. CIN = Néoplasie intraépithéliale cervicale. LIEHG = Lésion intraépithéliale de haut grade. LIEBG = Lésion intraépithéliale de bas grade.

Tirée et adaptée à partir des travaux de Dey Pranab [60].

3.3.2. Lésions intraépithéliales de bas grade :

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

n'existe aucun biomarqueur permettant de prédire la persistance, la progression ou la régression de ces lésions. Les figures n°12 et 13 représentent un aperçu des différentes modifications nucléaires observées dans la LIEBG.

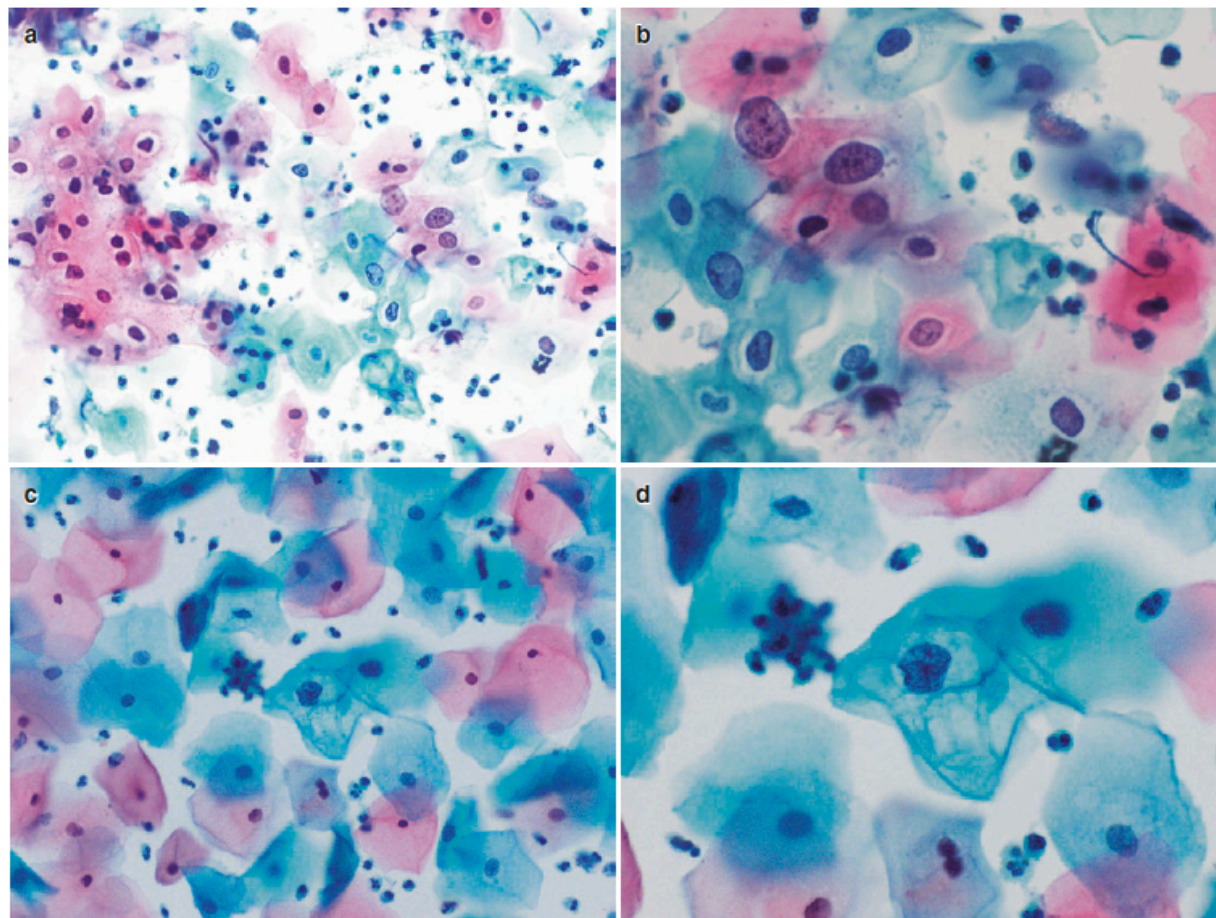


Figure 12 : Lésion intraépithéliale de bas grade.

(a) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : les cellules épithéliales présentent un agrandissement modéré des noyaux. (b) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : les cellules ont un rapport nucléocytoplasmique élevé. Les noyaux sont légèrement hyperchromatiques. (c) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : la cellule épithéliale montrant une modification koilocytaire. (d) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : la cellule koilocytaire a un noyau élargi et un halo cytoplasmique périnucléaire. (Dr P Saha, Département de gynécologie et d'obstétrique, PGIMER, Chandigarh).

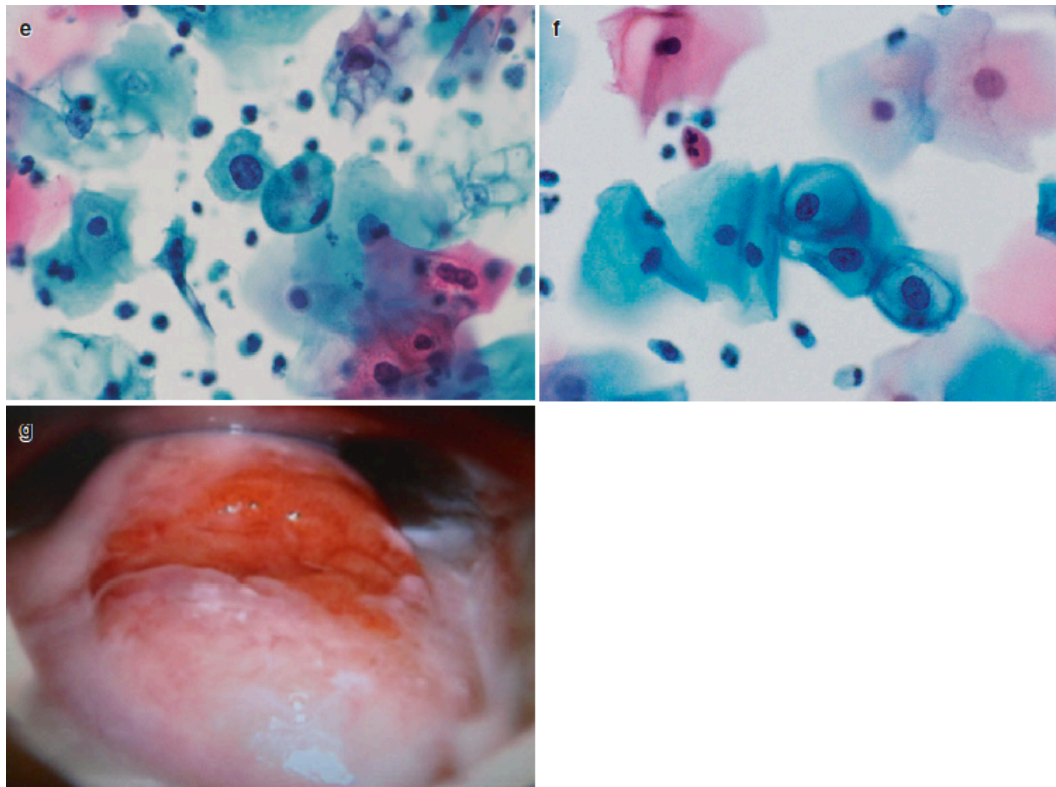


Figure 13 : Lésion intraépithéliale de bas grade.

(e) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : les cellules épithéliales présentant une hypertrophie nucléaire. (f) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : présence de nombreuses cellules koilocytotiques. (g) Colposcopie d'une lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade : mince zone acéto-blanche. (Dr P Saha, Département de gynécologie et d'obstétrique, PGIMER, Chandigarh).

3.3.3. Lésions intraépithéliales de haut grade :

Elles sont définies comme des lésions intraépithéliales qui présentent un risque important de se développer vers un carcinome invasif si elles ne sont pas traitées. Elles sont associées à une infection à HPV à haut risque et ont tendance à survenir dans un groupe d'âge plus avancé que les LIEBG, mais plus tôt dans la vie que le cancer invasif, montrant une incidence maximale entre 35 et 39 ans. Elles sont principalement localisées dans la zone de transformation et sont caractérisées au microscope par la prolifération de cellules malpighiennes mal différenciées par rapport à celles observées dans LIEBG. Ces cellules ont des noyaux hyperchromatiques à contour irrégulier et on observe rarement des nucléoles. Ces altérations s'étendent jusqu'au tiers moyen ou superficiel de l'épithélium. Les mitoses sont plus fréquentes et peuvent être observées dans les couches les plus externes (Figure n°14). La figure n° 15 représente un aperçu des différentes modifications nucléaires observées dans la LIEBG.

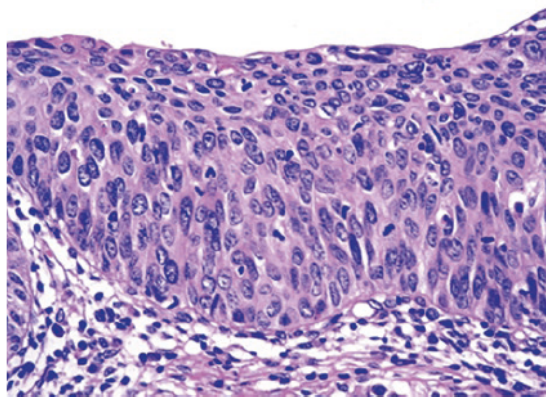


Figure 14 : Lésions intraépithéliale de haut grade.
Les mitoses sont fréquemment observées.

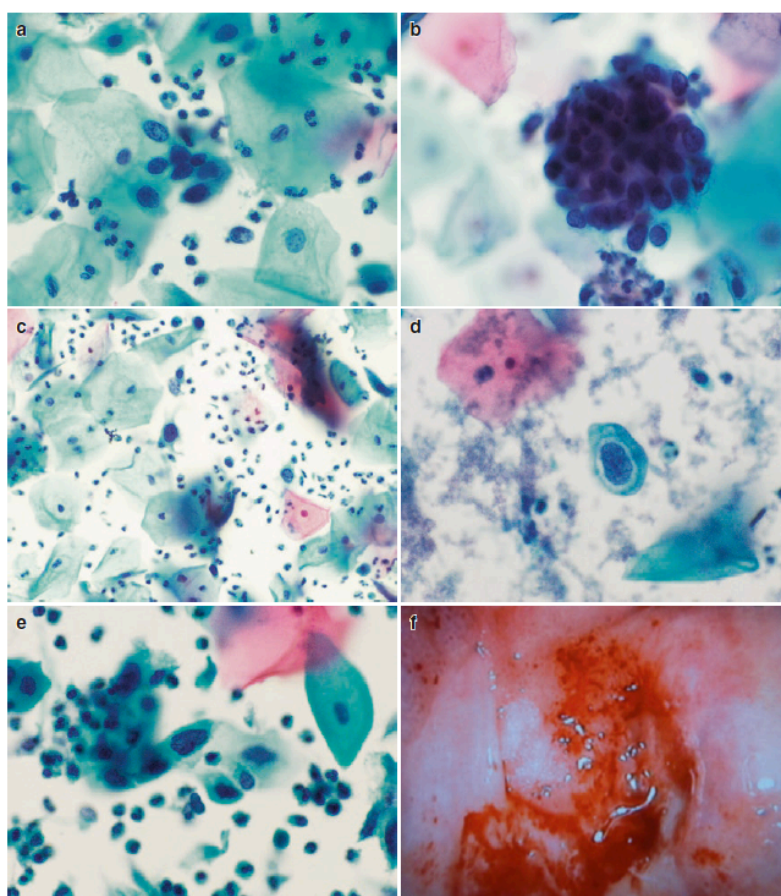


Figure 15 : Lésion intraépithéliale de haut grade.

(a) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade : amas lâche de cellules épithéliales. (b) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade : amas de cellules épithéliales cohésives serrées (groupe encombré hyper-chromatique) avec un cytoplasme rare et des noyaux hyperchromatiques. (c) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade: cellule épithéliale distincte à noyaux arrondis hyperchromatiques. (d) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade : les noyaux sont hyperchromatiques et occupent plus des 2/3 du cytoplasme. (e) Frottis cervical de lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade : amas de cellules épithéliales cohésives serrées. (f) Colposcopie d'une lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade : zone acétowhite épaisse. (Avec la permission du Dr P Saha, Département de gynécologie et d'obstétrique, PGIMER, Chandigarh).

Certaines variantes morphologiques ont été décrites comme suit : (a) LIEBG «minces». Elles présentent les caractéristiques histologiques des LIEBG mais ont une épaisseur inférieure à 10 cellules. (b) LIEBG kératinisée. Il y a kératinisation à la surface de l'épithélium. La dyskératose et le pléomorphisme nucléaire sont observés de manière caractéristique. Elles se trouvent le plus souvent dans l'exocol. (c) condylomateux. Il s'agit de lésions présentant l'apparence clinique d'un condylome avec des modifications de la LIEBG. De telles modifications peuvent être focales. (d) Carcinome épidermoïde papillaire in situ («carcinome papillaire non invasif squamo-transitoire»). Il s'agit d'une lésion papillaire avec une saillie mince recouverte d'épithélium avec des traits LIEHG (lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade), morphologiquement similaire aux néoplasmes urothéliaux. La plupart d'entre elles sont monoclonales et sont plus fréquemment aneuploïdes que polyploïdes. Contrairement à LIEBG, il est plus fréquent de trouver une intégration d'ADN du HPV. Les principaux facteurs pronostics de récurrence identifiés sont la taille de la lésion et l'état de la marge de réaction. Il a récemment été démontré que l'évaluation de la présence d'ADN du HPV 12 mois après le traitement était le meilleur prédicteur de la maladie résiduelle ou récurrente [59].

3.3.4. Le carcinome épidermoïde micro-invasif :

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

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

Stade clinique IAII : Carcinomes épidermoïdes avec une invasion stromale de plus de 3 mm mais inférieure de 5 mm en profondeur et jusqu'à 7 mm en extension horizontale.

La présence d'invasion lympho-vasculaire n'affecte cette stadification.

LA SGO (Society of Gynecological Oncologists) définit les carcinomes épidermoïdes micro-invasifs comme des épithélia néoplasiques (carcinomes in situ) qui envahisse le stroma en au moins un foyer avec une profondeur maximum de 3 mm mesurée à partir de la membrane basale de l'épithélium (Figure n°16). Il ne doit pas y avoir de présence d'invasion lympho-vasculaire [61].

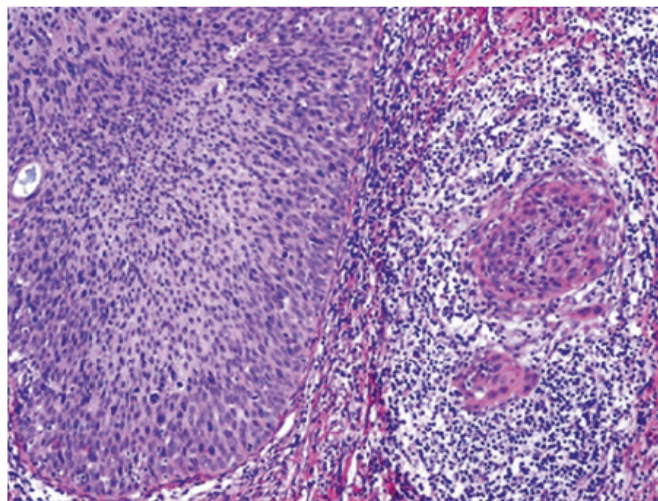


Figure 16 : Les carcinomes épidermoïdes micro-invasifs comme épithéliums néoplasiques (carcinomes in situ).

3.3.5. Carcinome épidermoïde :

C'est la deuxième néoplasie la plus fréquente chez les femmes, avec un âge moyen à l'admission à 55 ans. Macroscopiquement, il se présente comme une lésion exophytique d'aspect papillaire ou polyploïde. Le profil endophytique peut également être observé parfois recouvert d'épithélium normal. Les tumeurs originaires du canal endocervical sont peu visibles et difficiles à collecter par biopsie. Aux stades avancés, les tumeurs peuvent paraître ulcérées et friables ; la palpation montre une induration du col utérin et de la région paramétriale [57, 58]. Le grade histologique est basé sur le pléomorphisme nucléaire, la taille du noyau, l'activité mitotique et la nécrose.

Les carcinomes épidermoïdes sont classés de bien à faiblement différenciés. Le carcinome épidermoïde du type habituel peut être kératinisé ou non kératinisé. Ce dernier est constitué de cellules polygonales progénitrices disposées dans des manteaux ou des nids, avec la présence de ponts intercellulaires (Figure n°17).

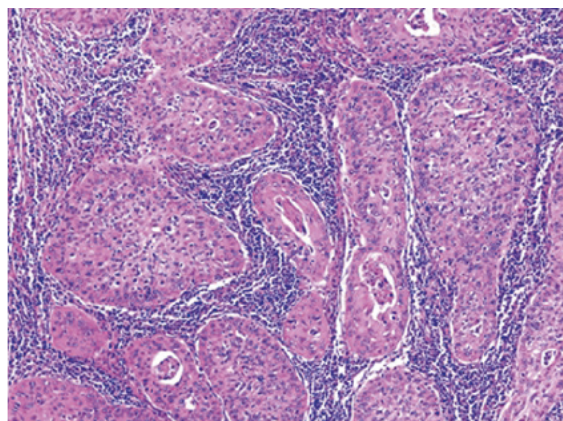


Figure 17 : Cellules polygonales disposées dans des manteaux ou des nids avec la présence de ponts intercellulaires.

On peut observer une kératinisation individuelle mais pas la formation de perles cornéennes (Figure n°18). Les cytoplasmes sont éosinophiles et denses à cause de la kératinisation. Des granules de kératohyaline abondants peuvent être observés [59, 62, 63].

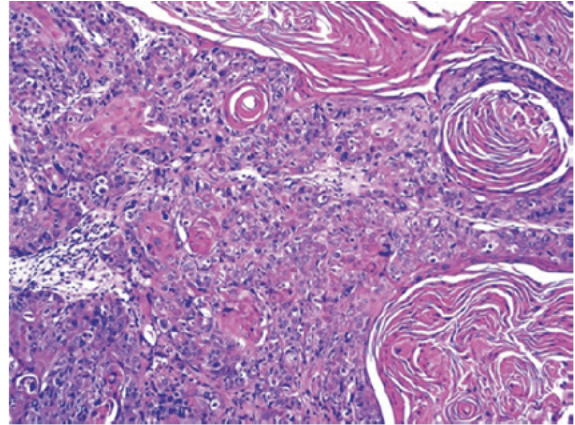


Figure 18 : Représentation graphique d'une kératinisation individuelle, mais pas la formation de perles cornéennes.

3.3.5.1. Sous types histologique du carcinome épidermoïde :

❖ Carcinome épidermoïde basaloïde :

C'est une variante agressive. Il est composé de nids de cellules malpighiennes basales d'aspect immature, similaires à celles trouvées dans les carcinomes cervicaux in situ. La kératinisation individuelle peut être observée, mais la formation de perles cornéennes est rare. Il existe un pléomorphisme nucléaire, une activité mitotique marquée, une nécrose d'aspect géographique et une comédonécrose. Il est associé à une infection à HPV à haut risque. Il est admis à un stade clinique avancé et a un pronostic sombre, contrairement à l'épithélioma basocellulaire, entité avec laquelle un diagnostic différentiel doit être effectué [64].

❖ Carcinome verruqueux à cellules malpighiennes :

Il s'agit d'un carcinome épidermoïde très bien différencié, caractérisé par une hyperkératose ondulante, une surface verruqueuse et un bord d'aspect bulbeux «infiltrant» poussant. Le cytoplasme des cellules néoplasiques est abondant et l'atypie nucléaire est minime. Les modifications cytopathologiques associées à l'infection à HPV ne sont pas identifiées. Il s'agit d'une néoplasie légèrement agressive qui peut se reproduire sans présenter de métastase. Contrairement aux condylomes acuminés, ses projections papillaires sont larges sans septa fibro-vasculaire et les koilocytes ne sont pas identifiés [59].

❖ Carcinome épidermoïde condylomateux :

Il s'agit d'un carcinome d'aspect condylomateux à faible grossissement. Il présente une architecture similaire à celle du condylome acuminé ou à celle des lésions bowénoïdes de la

vulve. Le contour est infiltrant et la présence d'atypie koilocytaire est caractéristique de cette variété [65].

❖ **Carcinome épidermoïde de type papillaire :**

Il s'agit d'un carcinome épidermoïde caractérisé par la formation de papilles épaisses ou minces avec des septa de tissu fibro-connecteur, recouvert d'un épithélium présentant des caractéristiques similaires à celles du carcinome in situ. Contrairement au carcinome condylomateux, il manque l'atypie koilocytaire et l'aspect Bowénoïde. Compte tenu de son profil de croissance dans les biopsies superficielles, il est souvent impossible de déterminer la présence d'une invasion [66].

❖ **Carcinome épidermoïde squamo-transitionnel :**

Il s'agit d'une variété peu fréquente du carcinome cervical, survenant chez les femmes atrophiques ; du point de vue histologique, il est impossible de le distinguer du carcinome de la vessie urothéliale. Il peut être trouvé sous une forme pure ou avec des zones de différenciation malpighiennes. Il se caractérise par un profil de croissance papillaire avec des fibro-vasculaires recouverts d'un épithélium stratifié atypique d'aspect urothélial ou malpighien. La métaplasie transitionnelle ne s'est pas avérée être une lésion précurseur [67].

❖ **Carcinome épidermoïde lympho-épithélium :**

Le cancer épidermoïde ressemble à un lympho-épithélium. Semblable à son homologue de la région de la tête et du cou, ce sous-type comprend des nids de cellules malpighiennes ou des trabécules mal différenciées et entouré d'un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire riche en éosinophiles. Les cellules néoplasiques sont polygonales, avec un noyau bien vésiculaire et un cytoplasme éosinophilique aux bords mal définis. Ceci explique pourquoi le diagnostic par biopsie est décourageant. Le pronostic est favorable, les métastases ganglionnaires métastatiques étant inférieures à celles d'autres variétés de carcinomes épidermoïdes [68].

3.3.6. Précurseurs des lésions glandulaires :

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

Ceci est défini comme une lésion intraépithéliale qui contient un épithélium glandulaire d'aspect malin et qui comporte un risque important de développer un adénocarcinome invasif

s'il n'est pas traité. La présentation la plus fréquente consiste en une découverte cytologique de cellules glandulaires atypiques endocervicales, fréquemment associées à des LIEHG [69]. Il est associé aux types d'HPV à haut risque, principalement les types 16 et 18. Morphologiquement, il est caractérisé par la présence de cellules épithéliales atypiques qui remplacent la couverture des glandes endocervicales normales. Les cellules néoplasiques sont cylindriques, elles sont disposées dans un arrangement pseudo-stratifié et on trouve fréquemment une déplétion du contenu muqueux du cytoplasme. Le profil lobulaire est conservé car les cellules anormales sont réparties le long des contours glandulaires préexistants (Figure n°14). L'adénocarcinome in situ de type endocervical «habituel» est la forme la plus fréquente. Il présente des noyaux hyperchromatiques agrandis avec une chromatine épaisse et, parfois, un noyau proéminent. La différenciation intestinale avec des cellules calciformes peut être observée, ou la morphologie «endométriöïde», caractérisée par la présence de noyaux plus petits et de rares vacuoles de mucus au pôle apical du cytoplasme. Il est parfois possible d'identifier des cellules neuroendocrines ou cellules de Paneth. Il est important de reconnaître les zones de différenciation intestinale dans les glandes endocervicales, car leur présence indique presque toujours une lésion précancéreuse ou cancéreuse, même lorsque l'atypie cellulaire est légère. Une variante morphologique appelée "Stratified Mucinous Intraepithelial Lesion" (SMILE) a été décrite. Il s'agit d'un épithélium stratifié constitué de cellules avec des noyaux atypiques contenant de petites vacuoles avec de la mucine ou un cytoplasme clair dans toutes ses couches. De plus, de nombreuses mitoses et corps apoptotiques sont observés, ainsi qu'un indice de prolifération élevé. Les SMILE sont généralement associés aux LIEHG et / ou AIS. Il existe des lésions d'atypie cytologique appelées précédemment «dysplasie glandulaire endocervicale» (EGD) ou «Néoplasie glandulaire intraépithéliale cervicale de bas grade» avec modifications cytologiques et d'atypie non conformes à AIS /CIN de haut grade. Cependant, les critères ne sont pas bien définis et la reproductibilité est très faible. Par conséquent, il n'est pas considéré comme une entité spécifique [69].

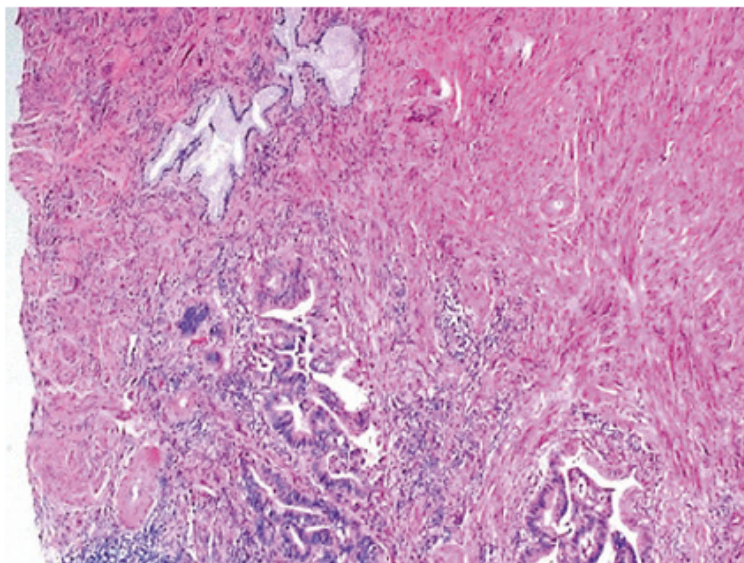


Figure 19 : néoplasie glandulaire intraépithéliale cervicale à haut risque. Le profil lobulaire est conservé car les cellules anormales sont réparties le long des contours glandulaires préexistants.

3.3.7. Adénocarcinome précoce :

Contrairement aux néoplasies malpighiennes et aux néoplasies glandulaires, il n'y a pas de consensus pour déterminer les adénocarcinomes micro-invasifs. La SGO (Société des oncologues gynécologiques) applique ce terme aux adénocarcinomes qui infiltrent le stroma en un ou plusieurs points situés à une profondeur inférieure à 3 mm de la base de l'épithélium et en l'absence de perméation lympho-vasculaire. La FIGO (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique) les définit comme des adénocarcinomes invasifs diagnostiqués uniquement par une évaluation microscopique et classés en stade clinique IA. Le stade clinique IAI correspond à un adénocarcinome avec invasion du stroma mineur de moins de 3 mm de profondeur et jusqu'à 7 mm en extension horizontale. La présence d'invasion lymphovasculaire n'affecte pas le stade. Parce qu'il n'y a pas de consensus, il est recommandé, dans la néoplasie invasion, de déterminer la profondeur de l'invasion sans l'utilisation du terme « microinvasion ». Notamment, dans les adénocarcinomes dont l'invasion est inférieure à 3 mm, l'incidence des ganglions lymphatiques positifs est inférieure à 1%[61].

3.3.8. Adénocarcinome :

L'adénocarcinome endocervical correspond à 10-25% des carcinomes cervicaux. Leur augmentation est due à l'amélioration des méthodes de dépistage et à une meilleure identification des lésions glandulaires. Quatre-vingt-quatorze pour cent des adénocarcinomes endocervicaux sont associés à une infection à HPV à haut risque ; les plus fréquents sont les

isotypes 18, 16 et 45. Ses manifestations cliniques comprennent des métrorragies et une tumeur cervicale d'aspect exophytique, avec des foyers d'ulcération ou un profil infiltrant.

3.3.8.1. Sous types histologiques d'adénocarcinome :

❖ Adénocarcinome endocervical du type habituel :

Il est le plus fréquent et correspond à 90% de tous les adénocarcinomes du col utérin. Macroscopiquement, la plupart ont un aspect exophytique. Histologiquement, ils présentent un profil architectural complexe, constitué de glandes disposées en structures cribriformes et papillaires avec la présence de muco-production. Les cellules néoplasiques présentent une stratification, une activité mitotique, un agrandissement nucléaire et un hyperchromasie, ainsi que des noyaux proéminents. Les cytoplasmes peuvent être éosinophiles (Figure n°20) ou clairs [69].

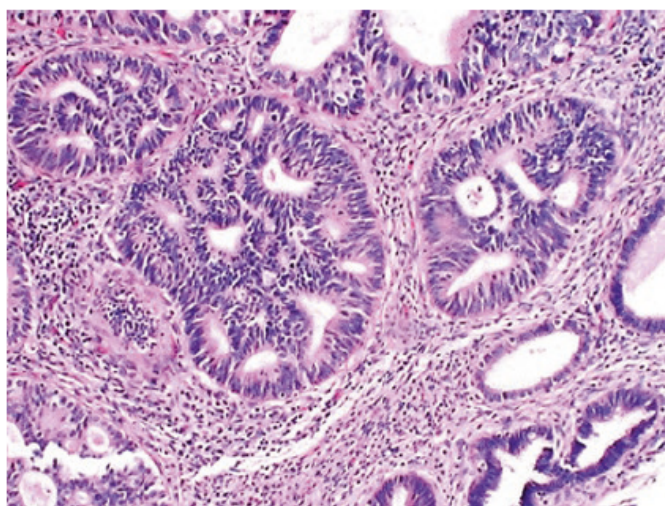


Figure 20 : Adénocarcinome endocervical de type habituel.
Le cytoplasme peut être éosinophile ou clair [22].

❖ Adénocarcinome mucineux:

Celui-ci est classé en quatre variantes : type habituel, type gastrique (adénocarcinome à déviation minimale), type intestinal et cellules en anneau à la « chevalière ». L'adénocarcinome mucineux de type habituel correspond à un adénocarcinome mucoproduisant qui ne peut être classé dans aucune autre variante spécifique. Les adénocarcinomes de type gastrique (adénocarcinome à déviation minimale) correspondent à 1% des adénocarcinomes cervicaux et, dans la plupart des cas, ne sont pas liés à l'HPV. Une association avec le syndrome de Peutz-Jeghers a été rapportée. Histologiquement, il correspond à un adénocarcinome très bien différencié entouré de stroma qui ne présente que peu ou pas de réaction desmoplasique dans certaines zones. Les cas de différenciation gastrique présentent des cellules avec un cytoplasme

clair et des contours nets, avec un noyau large hyper-chromatique. Dans l'analyse immunohistochimique, les cellules sont positives pour MUC6 et HIK1083. Leur comportement est plus agressif que les adénocarcinomes conventionnels. L'adénocarcinome mucineux de type intestinal est similaire à celui qui est originaire de la muqueuse intestinale, avec la présence de cellules calciformes, argentaffin et Paneth. Il est associé à l'HPV.

❖ **Adénocarcinome endométrioïde :**

Cela représente 5% des adénocarcinomes endocervicaux et est associé à l'infection à HPV à haut risque. Histologiquement, ils sont similaires à son homologue originaire de la cavité endométriale. Par immunohistochimie, ils sont positifs de manière diffuse pour la p16 et expriment le CEA ; contrairement aux adénocarcinomes endométrioïde de la cavité endométriale, ils sont négatifs pour le récepteur des œstrogènes et la vimentine. Leur pronostic est meilleur que celui des adénocarcinomes mucineux de type habituel [69].

❖ **Adénocarcinome villoglandulaire :**

Cela se présente chez les jeunes femmes (âge moyen de 35 ans) et est associé à une infection à HPV à haut risque. Cliniquement, ce sont des tumeurs exophytiques. Histologiquement, ils montrent un motif exophytique constitué de structures villosités ou papillaires couvertes par un épithélium cylindrique de type endocervical, avec une atypie légère ou modérée et une diminution de la muco-production. Quand il est superficiel, son pronostic est excellent. Néanmoins, le pronostic change si le composant invasif est peu différencié ou s'il présente une perméation lymphovasculaire [69].

❖ **Adénocarcinome à cellules claires :**

Il est peu fréquent dans le col de l'utérus et peut se produire chez les jeunes femmes présentant des antécédents d'exposition sporadique au diéthylstilbestrol dans l'utérus. Il peut être associé à une infection à HPV à haut risque. Histologiquement, ils sont rangés dans un motif tubulaire-kystique, papillaire ou solide. Les cellules sont claires ; certaines ont la forme d'un tack et d'un haut grade. Des globes intra-ou extracellulaires hiliaires peuvent être observés. Le pronostic est similaire à celui de l'adénocarcinome endocervical conventionnel [69].

❖ **Carcinome derous:**

Cette néoplasie est extrêmement rare dans le col de l'utérus et ressemble à celle originaire de l'endomètre, des trompes ou de l'ovaire. Il est le plus souvent associé à l'HPV chez les

jeunes femmes. Il est organisé dans un motif papillaire complexe recouvert de cellules cubiques avec un haut grade nucléaire. L'exfoliation des cellules ou des corps de psammome peut être observée. Le comportement est associé à l'âge du patient, au stade clinique avancé, aux tumeurs supérieures à 2 cm, à l'invasion supérieure à 1 cm et à la présence d'une perméation lympho-vasculaire [69].

3.4. Prévention du cancer du col utérin :

3.4.1. Prévention primaire : La vaccination

Parce qu'on sait l'HPV est facteur étiologique et que la prévention de la propagation du HPV est une stratégie de santé importante, des vaccins prophylactiques ont été développés. En 2006, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé le premier vaccin contre l'HPV. Gardasil® est un vaccin quadrivalent mis au point par les laboratoires Merck pour protéger les individus contre les sérotypes 6, 11, 16 et 18 du HPV. En 2009, la FDA a approuvé un deuxième vaccin bivalent (Cervarix® de GlaxoSmithKline) spécifique aux sérotypes 16 et 18 du HPV [70]. Les deux vaccins ont été développés en utilisant l'expression recombinante de protéines obtenues à partir de la capsid virale (L1), qui s'auto-assemble lors de l'expression pour former des structures appelées pseudo-particules virales (VLP), qui sont similaires à celles trouvées dans les virions complets. Ces VLP induisent un effet antigénique important sans induire d'infection et atteignent des niveaux d'anticorps 100 fois supérieurs à ceux observés dans les infections naturelles [71]. Le tableau n° 1 énumère les caractéristiques les plus importantes de ces deux vaccins. L'administration de routine a été recommandée pour les deux vaccins chez les filles et les garçons âgés de 11 à 12 ans ; cependant, l'administration peut commencer chez les enfants dès l'âge de 9 ans. L'administration de ces vaccins est également recommandée chez les femmes âgées de 13 à 26 ans n'ayant jamais été vaccinées ou qui n'ont pas complété les trois doses recommandées. Si une femme a atteint l'âge de 26 ans avant d'avoir terminé les trois doses, les doses en attente peuvent être administrées après l'âge de 26 ans. Idéalement, le vaccin devrait être administré avant le début de l'activité sexuelle [72]. Plusieurs études randomisées ont démontré l'efficacité des vaccinations contre l'HPV. L'efficacité du vaccin quadrivalent a été établie dans les études FUTURE I et FUTURE II. Dans les deux études, une efficacité de 100% a été obtenue pour la prévention des lésions dues aux HPV 6/11/16/18. Le vaccin a également montré une efficacité de 75% pour prévenir les néoplasies vaginales intra épithéliales. Une efficacité tout aussi élevée a été trouvée pour sa

capacité à prévenir les lésions bénignes de la vulve et du vagin pouvant être causées par des types HPV non liés au vaccin [73].

L'efficacité du vaccin bivalent a été évaluée dans le cadre de l'étude PATRICIA randomisée à double insu. Dans l'étude PATRICIA, les patientes vaccinées ont montré une efficacité de 100% pour la prévention des lésions causées par les HPV 16 et 18. En outre, il a démontré une efficacité de 100% dans la prévention des adénocarcinomes in situ et réduit le risque de lésions intra-épithéliales de haut grade causées par des types HPV non liés au vaccin [74]. Le fait qu'une femme reçoive l'intégralité du protocole de vaccination ne l'exempte pas des analyses cytologiques régulières du col de l'utérus et du vagin, qui favorisent la détection précoce de lésions de toutes sortes [75].

Tableau 1 : Caractéristiques des vaccins contre le virus du papillome humain

	Gardasil	Cervarix
Nom	Quadrivalent contre HPV	Bivalent contre HPV
Compagnie pharmaceutique	Merck & CO	GlaxoSmithKline Biologicals
Sérotypes HPV	6, 11, 16 et 18	16 et 18
Adjuvant	225 mg d'hydroxysulfate de phosphate amorphe d'aluminium	500 µmg d'hydroxyde d'aluminium, 50 µmg de 3-O- deacetylated -4 – Lipid A monophosphorylé
Particules ressemblant à des virus (VLP)	20/40/40/20 µmg	20/20 µmg
Production	Levain (saccharomyces cerevisiae)	Cellules d'insectes (SF9) / baculovirus
Doses et protocole	0, 2, 5 mois ; 0,5 ml ; Intramusculaire	0,1, 6 mois ; 0,5 ml ; Intramusculaire
Quantité d'anticorps	1 à 19 fois plus que l'infection naturelle	14–17 fois plus que l'infection naturelle

3.4.2. Prévention secondaire :

3.4.2.1. Le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus :

Il existe plusieurs façons de mettre en œuvre un programme de dépistage du cancer du col utérin. Le dépistage opportuniste du col utérin signifie que la femme initie l'interaction à être dépistée, ou une femme qui voit un médecin pour une autre raison se voit offrir la possibilité d'être dépistée lors de cette visite. Par contre, un programme de dépistage organisé implique un

système clair d'éducation, une invitation au dépistage adaptée à l'âge, un accès au dépistage et au traitement, une assurance qualité et une évaluation du programme.

Selon le CIRC, un programme de dépistage organisé comporte huit caractéristiques essentielles :

1. La population cible est clairement définie.
2. Les participantes éligibles au dépistage sont identifiables (par exemple, une liste avec noms et adresses).
3. Les processus sont en place pour maximiser la portée et encourager la participation (par exemple, lettres d'invitation personnalisées).
4. Il existe des structures et laboratoire appropriés pour la collecte et l'analyse des échantillons.
5. Des procédures de contrôle qualité systématiques sont en place pour évaluer les tests effectués et interprétés.
6. Des structures appropriées existent pour le diagnostic, le traitement et le suivi des patientes présentant des anomalies confirmées.
7. Un système de référence organisé est en place pour la prise en charge de n'importe quelles anomalies identifiées et fournir des informations sur les résultats normaux.
8. Un système organisé de mesure et de suivi de la performance/surveillance est en place pour permettre la collecte de données épidémiologiques pertinentes et opportunes [76]. Des études menées dans les pays nordiques et aux Pays-Bas ont montré qu'ils ne sont pas très significatifs en termes d'incidence et de mortalité du cancer du col utérin [77-80].

Ensuite, nous présentons des exemples dans un contexte de ressources limitées qui soulignent les problèmes et les succès dans la prévention du cancer du col utérin.

❖ Problèmes

Organisation : Il est important qu'un programme organisé englobe la formation des prestataires de soins de santé impliqués dans le dépistage (médecins de famille, infirmières, colposcopistes, cytologiste, cytotechnicien). La littérature se focalise particulièrement sur la formation en cytologie [81]. Un exemple de la raison pour laquelle cela est si important, dans certains pays tels que l'Argentine, jusqu'à récemment, les gynécologues lisaient le frottis de dépistage [82]. Le programme doit garantir des équipements et la chaîne de consommable, et des services de laboratoire de haute qualité. Le Honduras est un exemple où 80% de la population est dépistée, mais il existe un taux extrêmement élevé de frottis faux négatifs. Ceci

est en partie dû à une qualité médiocre du frottis de dépistage, en raison du manque de fournitures telles que les fixateurs, les spatules et les cytobrosses [83, 84].

Un programme organisé sert également à établir un système de référence vers l'évaluation et le traitement des femmes présentant des résultats anormaux. Il est important de développer des compétences pour assurer un traitement des lésions précancéreuses (colposcopie, RAD) et les lésions cancéreuses (chirurgie radicale et radiothérapie). En Amérique centrale et en Amérique du Sud, la couverture en dépistage est élevée mais l'accès des femmes au traitement est faible ; ainsi, les taux de cancer du col utérin restent élevés [85-87]. La population a besoin d'être informée sur le cancer du col utérin et les possibilités de prévention. Des études montrent que la participation aux programmes de dépistage est proportionnelle à la prise de conscience et aux connaissances [88-90]. De nombreuses études menées dans des pays à faibles ressources ont montré que les femmes ne connaissaient pas le cancer du col utérin et l'infection à HPV en tant qu'à agent causal du cancer [89, 91-94]. Les tests de dépistage et leur mise en œuvre doivent être culturellement adaptés pour assurer la participation de la patiente [95-97].

Étendue d'utilisation des services de dépistage : Il est clair que le dépistage bénéficie aux femmes âgées (à partir de 30 ans) et qu'un trop grand nombre de tests nuit aux adolescentes. Ainsi, l'accent mis sur le dépistage devrait porter sur les taux de participation dans une population cible. Une revue sur le dépistage du cancer dans 57 pays à l'aide de données de 2002 a rapporté que seulement 18% des femmes âgées de 25 à 64 ans dans les pays en développement avaient subi un examen pelvien et un test de Papanicolaou au cours des 3 dernières années [98]. Le dépistage survient à des taux encore inférieurs, < 1%, au Bangladesh, en Éthiopie et au Myanmar ; <10% au Malawi.

Enregistrement des données : Une base de données centralisée pour des informations détaillées sur la date et le résultat d'un dépistage et le suivi pour des résultats anormaux permet de suivre la compliance avec le suivi. Lorsqu'une revue a été effectuée au Pérou, il a été déterminé que 56% des femmes ayant un résultat de frottis de haut grade avaient été perdues de vue et que 3% étaient décédées d'un cancer du col utérin [99].

❖ **Succès du programme de dépistage du cancer du col utérin :**

Organisation : Avant de lancer un programme de dépistage du cancer du col utérin, chaque pays doit définir si le cancer du col utérin est un problème dans leur population en évaluant l'incidence et la mortalité de la maladie. Ensuite, ils doivent déterminer s'il existe une volonté politique de mettre à disposition des ressources pour élaborer un plan, une mise en œuvre et une surveillance efficace. Un programme de prévention du cancer du col utérin est plus qu'un simple test de dépistage. Un programme de dépistage du cancer du col utérin englobe tous les services allant de l'offre des tests au diagnostic jusqu'au traitement [100]. Un programme organisé implique des politiques nationales que définissent, entre autres, les âges au cours desquels le dépistage est réalisé, l'intervalle entre deux examens de dépistage, et la méthode de dépistage. Ces lignes directrices sont à mettre en œuvre au niveau populationnel des stratégies efficaces de recrutement pour atteindre une couverture élevée. Cela pourrait impliquer l'accès à un registre de cancer basé sur la population et un système informatisé d'appel et de rappel.

Au Vietnam, plusieurs organismes se sont réunis pour lancer un système de dépistage du frottis au niveau populationnel à Ho Chi Minh-Ville (150 femmes par jour). Ils ont mis au point des méthodes d'approche communautaire, de contrôle de qualité et des programmes d'assurance qualité avec un laboratoire de cytologie centralisé et un accès au traitement curatif [101].

Au Chili, avant 1987, seulement 10% des femmes étaient dépistées annuellement. En 1987, le ministère de la Santé du Chili et l'OMS ont collaboré pour former des professionnels de la santé, mettre en place un système de suivi des patients, améliorer la performance de la cytologie et améliorer l'éducation des patientes. En 1990, la couverture de dépistage est passée à 66% pour les femmes âgées de 25 à 64 ans. La mortalité par cancer du col utérin a diminué de 39% en 2001. Ceci est un exemple de réussite qui montre que les ressources et les infrastructures entraînent une baisse des taux de cancer du col utérin [83, 85, 102].

Un autre aspect de l'organisation implique l'intégration du dépistage dans le système de santé existant. Le système de prise en charge du VIH en Afrique nous a appris que le dépistage du cancer du col utérin est réalisable et acceptable dans le cadre d'une clinique de soins et de traitement du VIH. Un exemple de ceci est dans les provinces de Nyanza sur les rives du lac Victoria au Kenya. Une collaboration a été établie entre le programme de services familiaux « AIDS care », le programme des services d'éducation, l'Université de Californie, l'Université de San Francisco, et l'Institut de recherche médicale du Kenya, Nairobi, Kenya, en vue d'offrir un dépistage du cancer du col utérin aux femmes séropositives pour le VIH [103, 104]. Une

collaboration similaire réussie a été décrite en Zambie entre l'Hôpital universitaire de Lusaka et l'Université de Birmingham au Centre de recherche sur les maladies infectieuses de Zambie et le Ministère zambien de la santé [105-108].

Un programme devrait inclure la formation de prestataires de soins de santé tels que les cytologistes. La Société argentine de cytologie [82] a demandé aux organisations scientifiques de certifier les professionnels conformément aux normes nationales et internationales afin de garantir le respect des normes professionnelles. La certification des professionnels était considérée comme une condition préalable à la certification en laboratoire. Un programme doit identifier des mécanismes pour assurer la présence au dépistage ou au suivi. Les incitations au transport augmentent l'adhésion au suivi [109, 110]. Les soins du VIH ont appris aux planificateurs de la santé en Afrique que si vous voulez l'adhésion des gens au traitement, vous devez travailler avec les agents de santé communautaire. Ils vivent dans les villages avec leurs voisins. Ils sont source d'éducation et de renforcement [111]. Des lettres de suivi personnalisées augmentent l'adhésion au suivi [109, 110]. Les conseils et les appels téléphoniques augmentent le respect des rendez-vous de traitement et du suivi [109, 112].

Méthode d'assurance qualité: La Société argentine de cytologie [82] exige actuellement que le premier dépistage soit effectué par des cytotechniciens sous la supervision d'un pathologiste qui relie 100% des frottis anormaux et un pourcentage des normaux. Les laboratoires devraient lire 10 000 frottis annuellement [82]. Le Pérou utilise la certification de laboratoire de la Société scientifique péruvienne de cytologie après la vérification de certaines conditions, notamment celle d'un certain nombre de frottis lus annuellement [82]. Les États-Unis ont mis en œuvre l'amendement de l'amélioration de laboratoire clinique, qui implique une évaluation de huit étapes au sein du système laboratoire comme un moyen d'évaluation et de maintien de la qualité cytologique [113]. Les systèmes de surveillance sont conçus dans le but d'évaluer à travers les indicateurs de performances et d'assurance qualité (c'est-à-dire une évaluation cytologique). Les indicateurs de performance peuvent inclure la documentation de la couverture, l'intervalle entre le test et le rapportage des résultats, la proportion des frottis insatisfaisants, l'observance du traitement, la ponctualité dans le suivi des résultats anormaux, la sensibilité, la spécificité et les cancers d'intervalle. L'utilisation de ces indicateurs a mis en évidence des domaines dans lesquels des améliorations sont nécessaires. Lorsque le suivi a été évalué dans trois zones rurales du Honduras qui offraient le dépistage cytologique, il a été identifié que lorsque l'IVA était suivie d'une colposcopie immédiate, l'observance était de 83%. Lorsque le frottis de

dépistage était suivi d'un rendez-vous pour donner les résultats, puis d'une colposcopie, l'observance n'était que de 38% [114]. Le programme doit désigner une équipe de prise en charge responsable de la planification, de la mise en œuvre et de l'évaluation [113, 115].

En résumé, quatre conditions préalables nécessaires ont été identifiées pour déterminer si un programme de dépistage de masse devrait être mis au point. Il a été montré que le cancer du col de l'utérus est l'un des principaux cancers chez les femmes, en particulier dans les pays à faibles ressources, et qu'il est une cause majeure de mortalité. Le cancer du col utérin est précédé par une longue phase asymptomatique de la maladie. Plusieurs stratégies de dépistage peuvent être utilisées pour identifier les lésions précancéreuses et, si elles sont traitées, le programme de dépistage peut réduire la survenue du cancer ou déplacer le stade du cancer avancé vers le stade précoce, ce qui, une fois traité, entraîne une faible mortalité. Les programmes de dépistage organisés offrent la meilleure prévention populationnelle avec un taux de préjudice le plus faible. Divers modèles de dépistage, de diagnostic et de traitement existent et ont été évalués dans les environnements à faibles ressources, moyennes et élevées. Étant donné que les quatre conditions préalables requises par l'OMS ont été remplies, chaque pays doit décider du modèle qui répond aux besoins de sa population. Pour les environnements à faibles ressources avec une infrastructure de santé limitée, un programme national «voir et traiter» avec une évaluation d'une ou deux fois au cours de la vie avec les tests IVA ou HPV et la cryothérapie pour les patientes dont les tests sont positifs conduira à une réduction rapide des taux de cancer du col utérin à faible coût avec une faible technologie. L'accent devrait être mis sur le dépistage chez les femmes âgées de 30 à 49 ans. Il est important qu'un programme de dépistage aborde les connaissances et la sensibilisation des populations au cancer du col utérin et du HPV, facilite la compliance avec le dépistage, le suivi des résultats de test anormaux et assure le contrôle de qualité.

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

❖ La cytologie du col utérin (aussi appelé test de Papanicolaou [test Pap] ou frottis de Papanicolaou) :

En 1940, George Papanicolaou a découvert que les cellules extraites de l'apex du vagin pouvaient refléter des modifications du col utérin qui, au fil du temps, conduisait au cancer du col de l'utérus. Aujourd'hui, la cytologie cervicale est généralement obtenue par un médecin. Une fois que la femme a été informée de l'objectif du test et a donné l'autorisation de le faire,

elle est examinée dans la position de lithotomie. Avec un spéculum dans le vagin et en utilisant soit une spatule et / ou une brosse, les cellules sont raclées du col de l'utérus et ensuite réparties sur une lame de verre et fixées avec du cytospray (ou sèches cheveux dans certaines juridictions) (Figure n°21). Alternativement, les cellules sont placées dans un milieu liquide (tel que ThinPrep., Bedford, MA d'Hologic) ou BD SurePath™ (Franklin Lakes, NJ). Cet échantillon est traité dans un laboratoire avec différents colorants et lu par un cytotechnicien et / ou un cytologiste. Les résultats sont rapportés à l'aide du système de classification Bethesda 2014[116].

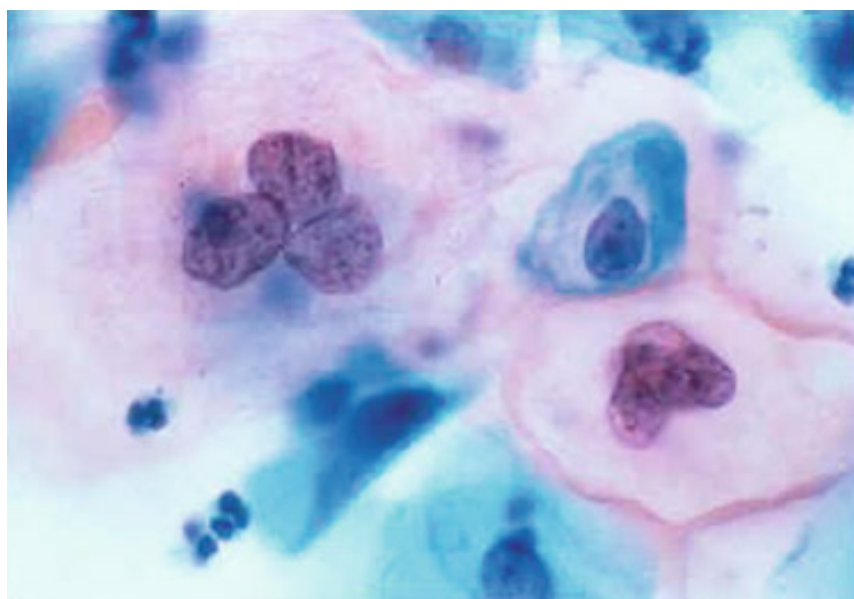


Figure 21 : Exemple d'un échantillon de cytologie cervicale.

Efficacité de la cytologie cervicale : Il n'y a eu qu'un seul essai randomisé comparant les femmes ayant une cytologie cervicale une fois au cours de vie et celles non dépistées. Cinquante-deux villages en Inde, avec un total de 131 746 femmes en bonne santé âgées de 30 à 59 ans, ont été assignés au hasard à l'un des quatre groupes [117]. Le premier groupe a bénéficié d'un dépistage unique à vie par la cytologie cervicale (n = 32 058) ; le deuxième groupe d'un test HPV (n = 34 126) ; le troisième groupe d'une inspection visuelle après application de l'acide acétique (n = 34 074) et le quatrième a bénéficié des soins standards qui consistaient à donner aux femmes des informations sur la manière de rechercher un dépistage sur place dans les hôpitaux locaux (n = 31 488). Le test unique d'une cytologie à vie n'a eu aucun impact significatif sur la mortalité à 8 ans (Hazard Ratio (HR) ajusté pour l'âge de 0,89, Intervalle de confiance (IC) à 95% de 0,62 à 1,28, p = 0,53). Le test unique d'une cytologie à

vie n'a eu aucun impact statistique sur l'incidence du cancer du col utérin sur 8 ans (HR ajustée en fonction de l'âge de 1,34, IC 95%: 0,99–1,81, $p = 0,06$). L'incidence plus élevée de cancer du col de l'utérus dans le groupe dépisté s'explique par la détection active de la maladie dans le groupe dépisté et par le fait qu'il s'agissait du premier dépistage effectué par presque toutes les femmes. Le test de cytologie unique à vie n'a eu aucun impact statistique sur l'incidence du cancer du col utérin de stade 2 ou supérieur sur 8 ans (HR ajustée selon l'âge de 0,75, IC à 95% de 0,51 à 1,10, $p = 0,14$). Bien que les essais randomisés n'indiquent pas directement l'efficacité d'un test unique de cytologie du col utérin pour la réduction des taux de cancer du col utérin, de nombreuses données épidémiologiques permettent de déduire l'impact du dépistage cytologique sur la réduction des taux de cancer du col utérin. Ces données proviennent de deux types de travail. Premièrement, des études cas-témoins ont été rapportées dans de nombreuses juridictions du monde entier comparant les antécédents de cytologie cervicale de femmes atteintes d'un cancer du col utérin et les témoins appariés selon l'âge sans cancer du col de l'utérus (c'est-à-dire Canada, Colombie, Costa Rica, Finlande, Japon, Italie, Afrique du Sud, Panama, Suède, États-Unis). Ces études montrent systématiquement que les risques de développer un cancer du col de l'utérus sont plus faibles chez les femmes ayant subi au moins un test Pap (Odd Ratio [OR] = 0,036) par rapport aux femmes non dépistées [118-131]. Le deuxième ensemble de preuves épidémiologiques est la corrélation des tendances de l'incidence et de la mortalité du cancer du col utérin dans des populations dépistées, telles que celles rapportées au Canada, dans les pays nordiques et au Royaume-Uni [132-135].

Les paramètres de performance du test de la cytologie cervicale conventionnelle permettant de définir des lésions de CIN 2 ou pire ont une sensibilité de 44–78% et une spécificité de 91–96% [136, 137]. La faible sensibilité signifie que, chez les femmes ayant un test normal, il doit être répété fréquemment (c'est-à-dire au moins tous les 3 ans) afin de s'assurer qu'une lésion n'a pas été manquée ou qu'une nouvelle lésion ne s'est pas développée [137]. La haute spécificité signifie que les femmes sans maladie auront un résultat de test normal.

Avantages de la cytologie cervicale : Les avantages de la cytologie cervicale sont que le test est facile à apprendre à réaliser et que les consommables (c'est-à-dire la spatule) sont peu coûteux.

Limites de la cytologie cervicale : La cytologie cervicale étant disponible depuis au moins 50 ans, ses limites sont bien documentées :

1. Comme discuté précédemment, un seul test Pap a une faible sensibilité, et cette sensibilité peut être améliorée avec des évaluations cytologiques répétées au fil du temps. La faible sensibilité peut être liée à des problèmes de processus : par exemple, le médecin peut ne pas prélever les cellules de JSC (plus fréquente chez les femmes péri-ménopausées ou ménopausées). Le taux élevé de faux négatifs est une sérieuse faiblesse [138].
2. Un taux élevé de frottis insatisfaisants peut survenir : par exemple, si l'échantillon n'est pas fixé correctement, si des applicateurs d'embouts en coton sont utilisés pour récupérer l'échantillon (car les fibres de coton créent un artefact sur la lame), ou si la femme a une infection. Si la femme a un frottis insatisfaisant, elle devrait revenir pour un nouveau test. La **cytologie en phase liquide** a été mise au point pour réduire le temps nécessaire à l'évaluation de chaque échantillon, ainsi que pour réduire le nombre de rapports de cytologie cervicale non satisfaisants, et pour permettre au liquide résiduel d'être disponible pour l'évaluation du HPV; il peut être automatisé. Cependant, une revue systématique et une méta-analyse de la cytologie en milieu liquide montrent que sensibilité et spécificité sont les mêmes que pour la cytologie conventionnelle [137]. Une autre limite est que l'évaluation du test de cytologie est hautement subjective. Les cytologistes et les cytotechniciens doivent être formés à la reconnaissance de diverses modifications cellulaires. Ainsi, au niveau du laboratoire, il doit exister un système d'assurance qualité permanent permettant tant par rapport à coloration des lames qu'à la reconnaissance des modifications cellulaires.
3. Le coût des infrastructures, y compris de l'espace de laboratoire, du personnel et des réseaux d'information, peut être décourageant. Le dépistage cytologique conventionnel est flexible et le coût des réactifs est faible, comparé aux juridictions qui utilisent la cytologie en phase liquide, qui nécessite un équipement coûteux, une source électrique fiable et un entretien quotidien, qui peut ne pas être disponible dans tous les contextes [139, 140].
4. Les attitudes et les croyances d'une femme influence sur sa volonté de subir un test de dépistage. Par exemple, un examen pelvien peut ne pas être acceptable pour toutes les femmes, et cela peut être lié, en partie, au sexe du prestataire.

5. L'accès au test peut être une limite. Dans certains contextes, le test n'est accessible que dans les cliniques de santé reproductive. Ainsi, les femmes péri- et ménopausées, qui présentent le risque le plus élevé de dysplasie, peuvent ne pas y assister et donc être désavantagées.
6. Un système basé sur la cytologie nécessite qu'une femme revienne voir son médecin à plusieurs reprises (pour le test, pour les résultats du test et pour les tests suivants, entraînant une diminution de l'observance du traitement). Les coûts directs liés aux soins de santé et les coûts indirects liés aux heures perdues de travail productif, aux frais de garde d'enfants ou aux déplacements sur de longues distances peuvent imposer un lourd fardeau aux femmes pauvres. Ainsi, un système basé sur la cytologie peut échouer en raison d'une faible compliance [140-145].

Autres considérations sur la cytologie dans les pays à ressources limitées : En Amérique centrale et en Amérique du Sud, la couverture en dépistage approprié était élevée chez les femmes, mais la qualité de l'évaluation cytologique était médiocre et les taux de cancer du col de l'utérus demeurent donc élevés [85]. Les stratégies visant à améliorer ce problème comprenaient la mise en œuvre de systèmes de télémédecine afin de permettre une évaluation cytologique de haute qualité dans des environnements éloignés. Par exemple, l'ONG italienne « Associazione Patologi Oltre Frontiera (APOF) » travaille depuis 2000 pour aider les pays d'Afrique subsaharienne [146]. Un projet pilote à Chirundu, dans le sud de la Zambie, a montré qu'il était possible de former des travailleurs de laboratoire d'histologie en dépistage des frottis Pap, prenez des photos numériques de cas suspects ou positifs, puis utilisez un scanner numérique et une connexion par satellite pour poser un diagnostic dans les quatre jours. Les lames originales étaient revues en Italie tous les 6 mois pour des fins de contrôle de qualité.

En résumé, la cytologie cervicale, en particulier si elle est répétée périodiquement au cours de la vie d'une femme, a entraîné une baisse des taux de cancer du col utérin ; cependant, il existe des limites pas uniquement dans le test, mais également dans le contexte dans lequel il est appliqué.

❖ **Inspection visuelle (également appelée inspection visuelle directe) :**

L'inspection visuelle consiste à inspecter le col de l'utérus à l'œil nu, à l'aide d'une source de lumière vive, puis à l'application soit de 3 à 5% d'acide acétique dilué (connu sous le nom d'inspection visuelle à l'acide acétique, IVA) ou d'essai à l'acide acétique (EAA). Si le Lugol

fort est utilisé, la technique est appelée inspection visuelle après application du Lugol (IVL) ou le test de Schiller.

🚩 Inspection visuelle après application d'acide acétique :

Avec l'application d'acide acétique sur le col de l'utérus, il existe une coagulation réversible des protéines intracellulaires. Si une dysplasie est présente, on voit une lésion blanche prononcée. Un test IVA peut être considéré comme "négatif" si aucune lésion n'est vue, "positif" s'il y a détection d'une zone bien définie acidophile proche de la JSC (Figure n°22A), et "suspicion de cancer" si une lésion irrégulièrement exophytique ou ulcéreuse est identifiée (Figure n°22B) [147, 148]. L'IVA ne peut être utilisée de manière fiable que chez les femmes dont la JSC est visible sur l'exocol ; ainsi, elle devrait être principalement utilisée chez les femmes âgées de 30 à 45 ans.

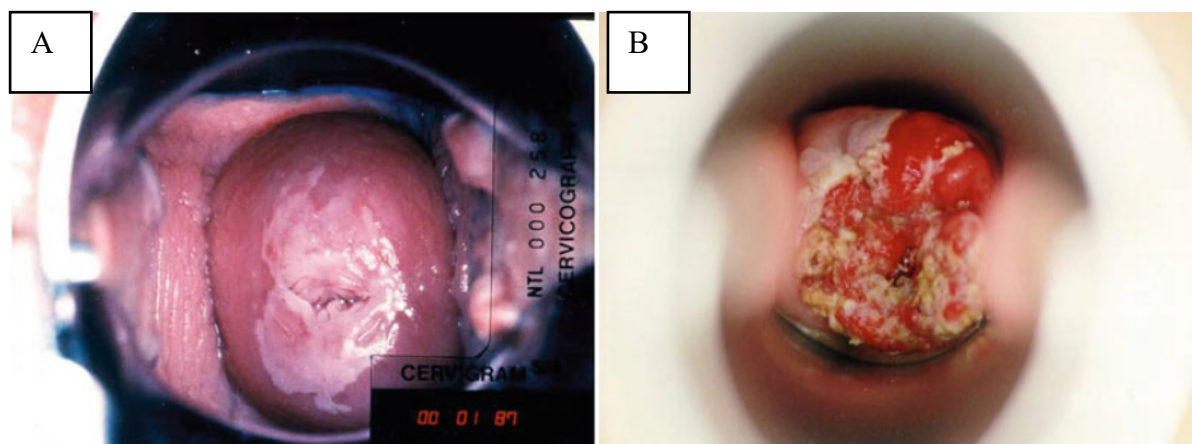


Figure 22 : Inspection visuelle après application d'acide acétique.

A = Col de l'utérus après l'application de 3-5% du vinaigre présentant une lésion blanche (Ceci est un exemple d'IVA positif).

B = Ceci est un exemple de suspicion de cancer à l'IV.

Efficacité de l'IVA : Un essai randomisé en grappes dans le district de Dindigul en Inde a été mené auprès de 49 311 femmes âgées de 30 à 59 ans. Elles ont été randomisées pour l'éducation à la santé ou l'IVA. Après 7 ans, le groupe d'IVA avait une faible incidence de cancer (HR = 0,75; IC à 95% : 0,55–0,95) et une faible mortalité (HR = 0,65, IC à 95% : 0,47–0,89) [149].

Un essai randomisé en grappes mené en Inde a impliqué 142 701 femmes âgées de 30 à 59 ans. Un groupe a reçu une éducation seule. Les trois autres groupes ont participé simultanément à une cytologie cervicale ou à une IVA ou à un test HPV oncogène. La détection de CIN 2/3 pour les trois tests de dépistage était la même chose ; 0,7% pour l'IVA, 1% pour la cytologie et 0,9%

pour l'ADN du HPV oncogène [117]. Les paramètres de performance du test IVA ont été évalués de manière critique, la sensibilité allant de 49 à 96% et la spécificité allant de 49 à 98% [150, 151]. L'IVA présente plusieurs avantages. C'est peu coûteux [152-154]. Lorsqu'elles sont utilisées dans les centres de santé existants, les équipements nécessaires pour la réalisation de l'IVA sont déjà présents et il existe peu de produits jetables [152-155]. L'IVA est facile à apprendre [154] et peut être réalisée par un large éventail de prestataires de santé (médecins, infirmières, sages-femmes, agents de santé locaux) [147, 148, 153, 154, 156-158]. La précision de l'IVA est la même que celle de la cytologie cervicale. La sensibilité d'IVA est identique ou supérieure à la cytologie cervicale. L'IVA fournit des résultats immédiats, qui peuvent être donnés aux femmes lors de la même visite chez le médecin [152, 153, 155, 158, 159]. La sensibilité est identique ou supérieure à la cytologie cervicale. L'IVA donne des résultats immédiats à la même visite chez le médecin [152-155, 158-160]. L'IVA peut être utilisée dans un algorithme de dépistage « dépister et traiter » lequel permet de réduire les problèmes liés à la compliance. L'IVA n'exige pas d'infrastructure de laboratoire [155]. L'IVA peut être associée à une couverture accrue en matière de dépistage, ce qui implique en partie de définir le cadre permettant d'intégrer de nouvelles technologies plus sensibles à l'avenir [161].

Limites de l'IVA : Dans le cadre de l'IVA, l'acide acétique peut provoquer une sensation de brûlure temporaire chez la femme. L'IVA ne convient pas aux femmes plus âgées car la JSC n'est pas visible sur l'exocol [154, 160]. L'IVA est un test subjectif avec une variabilité élevée entre les évaluateurs, ainsi une formation substantielle des prestataires et contrôle de l'assurance qualité sont donc nécessaires [151, 162-166]. Certains craignent que l'assurance qualité de l'IVA soit plus difficile à contrôler que la qualité de la cytologie cervicale [167]. L'IVA a une spécificité inférieure et un taux de faux positifs plus élevé, ce qui signifie que les femmes doivent être référées pour un deuxième test, comme la colposcopie, afin de déterminer si la maladie est réellement présente. Cela pourrait signifier que les départements de la colposcopie et de pathologie pourraient être débordés [160]. Si un deuxième test est effectué, le coût est augmenté [166]. Dans un scénario «voir et traiter», si un deuxième test n'est pas effectué, de nombreuses femmes traitées ne présentant pas de maladie seraient traitées [168]. L'un des problèmes avec plusieurs études est le manque de vérification de biais (c'est-à-dire que le statut de la maladie de celles qui étaient négatives n'a pas été évalué) [117, 140, 150, 169-174]. De même, il existe une corrélation entre les tests de dépistage visuels et la colposcopie. Il est donc possible que la sensibilité et la spécificité de l'IVA et de l'IVL soient surestimées [151]. Parmi

les obstacles à l'adoption de l'IVA, il y a la résistance des professionnels de la santé à utiliser un test de dépistage autre que la cytologie cervicale. Certaines politiques nationales limitent le dépistage et le traitement aux médecins traitants et ne reconnaissent, ni ne soutiennent l'utilisation de l'IVA, en particulier lorsqu'elles sont effectuées par des sages-femmes ou des infirmières.

Autres considérations sur l'IVA : L'IVA se prête à la technologie de télémédecine mobile. À Gaborone, au Botswana, quatre infirmières sages-femmes ont collecté des images de l'IVA par téléphone portable et elles ont été transférées sur le site Web par MMS sans nécessiter de connexion Internet. Malheureusement, dans cette étude, les images étaient insuffisantes dans un tiers des cas [153, 175]. Le concept de capture d'images de l'IVA a été évalué au Salvador. Ici, un appareil photo numérique permettait une deuxième évaluation qui entraînait une sensibilité plus élevée que l'utilisation à l'œil nu seul [176]. Capturer des images peut être utile pour obtenir des informations supplémentaires de vos collègues ou du personnel médical, pour stocker des dossiers médicaux ou pour assurer la qualité.

🚦 Inspection visuelle après application du Lugol fort :

Lors d'une inspection visuelle au Lugol (IVL), le col de l'utérus est badigeonné au Lugol et les cellules glycogénées du vagin et du col de l'utérus se colorent en brun acajou foncé. Les cellules non glycogénées telles que l'épithélium glandulaire et les zones de dysplasie ne se colorent pas. Les résultats sont rapportés en termes de "IVL négative" (pas de lésion ou d'anomalie),

"IVL positive" (une lésion est identifiée) (Figure n°23), et "suspicion de cancer".

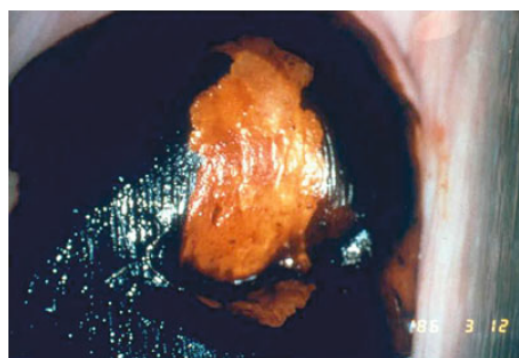


Figure 23 : Col de l'utérus après application du Lugol. Dans cet exemple l'IVL est positive.

Efficacité de l'IVL : Plusieurs études ont évalué l'utilisation de l'IVL. Une étude multicentrique portant sur 49 000 femmes en Inde et en Afrique a comparé les évaluations avec l'IVA et l'IVL. La sensibilité de l'IVL était de 92% et la spécificité de 85% [159]. Une autre étude portant sur 3 000 femmes d'Amérique latine a montré des résultats moins optimistes, avec une sensibilité de 53% et une spécificité de 78% [100].

Avantages de l'IVL : L'IVL peut être réalisée par des infirmières ou des sages-femmes après avoir été formées. Elle nécessite un minimum de fournitures (solution de Lugol). Les résultats sont disponibles au moment du test.

Limites de l'IVL : Le Lugol fort est très salissant et peut tacher les vêtements d'une personne. Les prestataires ont besoin de formation et d'évaluations continues de la qualité car l'évaluation est subjective. Il n'y a pas d'études sur l'efficacité de l'IVL dans la réduction de l'incidence ou de la mortalité par cancer du col utérin. L'IVA avec agrandissement « AviScope™ » est un exemple de l'IVA avec amplification. Ici, le col de l'utérus est inspecté avec une illumination LED avec un col agrandi quatre fois [177]. Il n'y a aucun rapport sur l'efficacité. L'avantage est une meilleure identification des lésions. Les limites dans les environnements à faibles ressources sont les survenues de coupures de courant, de fluctuations de courant et de difficultés à réparer du matériel ou à obtenir des pièces [178].

❖ **Test de HPV oncogène:**

Une infection persistante à HPV oncogène est la cause connue de la dysplasie cervicale et, en fin de compte, le cancer. Le tractus génital peut être prélevé pour la recherche d'HPV oncogène. Il existe un certain nombre de tests commerciaux disponibles pour évaluer la présence ou l'absence des types d'HPV oncogènes (à savoir, hybride capture 2 [HC2], test d'ADN produit par Qiagen [Hilden, Allemagne], aussi appelé le Digen. Test HPV) ou des types spécifiques d'HPV oncogènes (c.-à-d. Cobas. Test HPV de Roche Molecular Diagnostics (Pleasanton, CA)). Le nombre de types d'HPV détectés varie légèrement d'un test à l'autre. L'estimation globale de prévalence du HPV est de 10,5%. La variation géographique de la prévalence du HPV oncogène existe, les taux les plus élevés étant observés dans les régions pauvres en ressources (à savoir 35% en Mongolie) [179]. On sait que la prévalence diminue avec l'âge de la femme. L'utilisation d'un test HPV chez les femmes de plus de 30 ans est plus susceptible de retrouver une infection persistante à HPV associée à une dysplasie par rapport à une infection transitoire observée chez les femmes plus jeunes.

Efficacité du test HPV : L'efficacité d'un test unique d'HPV oncogène au cours de la vie a été évaluée dans cinquante-deux groupes de villages en Inde, avec un total de 131 746 femmes en bonne santé âgées de 30 à 59 ans [117]. Les villages ont été randomisés en quatre groupes : un groupe a été soumis à un test de dépistage du HPV une fois au cours de la vie (34 126 femmes),

et un groupe a reçu le traitement standard qui consistait à donner des informations sur la manière de rechercher un centre de dépistage dans les hôpitaux locaux (31 488). Le dépistage unique au cours de la vie a eu un impact sur la mortalité. Le dépistage utilisant un test unique d'HPV au cours de vie a eu un impact significatif sur la mortalité à 8 ans par rapport à l'absence de dépistage (HR ajustée selon l'âge = 0,52, IC 95% : 0,33–0,83, p = 0,005). Aucun impact sur l'incidence globale du cancer du col utérin n'a été observé (HR ajustée selon l'âge = 1,05, IC à 95% : 0,77 - 1,43, p = 0,76). Cependant, les données du registre de cancer portant sur l'étude randomisée réalisée au Finlande a montré que le triage cytologique était supérieur à la cytologie seule pour identifier CIN 3 ou pire chez 58 076 femmes testées pour l'HPV (HR = 1,77, IC 95% : 1,16-2,74) [180]. L'étude de l'Inde a montré que seul le test HPV avait un impact sur l'incidence du cancer avancé (cancer de stade 2 ou supérieur) et une diminution significative du cancer avancé du col utérin a été observée (HR ajusté en fonction de l'âge de 0,47, IC 95% 0,32–0,69, p = 0,0001) [132]. Il y a eu six essais randomisés contrôlés en Europe et un au Canada évaluant le test HPV, soit seul, soit en association avec la cytologie. L'ADN du HPV est plus sensible que la cytologie chez les femmes de plus de 30 ans (96% contre 53%), mais moins spécifique (91% contre 96%) [181-183]. La valeur prédictive négative très élevée du test HPV permet de prolonger l'intervalle entre les tests (c'est-à-dire que le test doit être répété tous les 5 ans ou plus) [85, 119, 183]. Vingt-cinq études transversales où des femmes ont été testées simultanément avec un test Pap et un test HPV avec HC2 ont également montré que la sensibilité pour la détection de la CIN 2/3 était de 89,7% (IC à 95% : 86,4 - 93,0) [119, 135]. La spécificité était de 85 à 90% [119]. Malheureusement, le test HPV avec l'HC2 a toujours une sensibilité élevée en Europe et en Amérique du Nord [83, 184], mais pas dans tous les pays à ressources limitées ou moyennes. Par exemple, la sensibilité des tests HPV avec l'HC2 dans trois études transversales en Inde était de 50, 70 et 80% ; au Pérou 77% ; au Zimbabwe 81% ; au Brésil 83% ; et l'Afrique du Sud 88% [137]. La comparaison des paramètres de performance de cinq méthodes de dépistage (IVA, IVL, IVA avec agrandissement, cytologie et HPV) dans 11 sites d'étude transversale dans des environnements à ressources limitées ont montré les résultats suivants pour la détection de CIN 2 ou pire : cytologie (sensibilité de 57%, spécificité de 93%), IVA (sensibilité de 79% et spécificité de 85%) et HPV (sensibilité de 62% et spécificité de 94%) [83, 151]. Grâce à des fonds de la Fondation Bill et Melinda Gates (État de Washington), un test HPV (careHPV™, Qiagen, Hilden, Allemagne) a spécialement développé avec des issues uniques de 14 types d'HPV oncogènes [118, 128, 130, 132, 135, 141, 146, 147, 151, 154, 160, 161, 163, 185]. Il est abordable (< 5\$ US par test). Le résultat est disponible en

3 heures comparées à 7 heures pour l'HC2. Il nécessite des équipements de laboratoire très basiques (par exemple, aucune eau courante n'est requise), ce qui plus simple la réalisation. Ce test a été évalué chez 2 400 femmes de la province du Shanxi en Chine. La sensibilité était de 90% et la spécificité de 84% par rapport à la cytologie à 41 et 95%, respectivement [186].

Avantages du test HPV oncogène: Un test HPV oncogène est objectif, reproductible et moins exigeant en termes de formation, et peut être effectué par un technicien, et l'assurance qualité est plus facile à démontrer que la cytologie [187]. En raison de son excellente valeur prédictive négative, il procure une assurance de 5 à 10 ans contre une maladie de haut grade, permettant ainsi un intervalle de dépistage plus long [188]. L'un des attributs uniques du test HPV oncogène est qu'il permet à la femme de réaliser un auto-prélèvement sans nécessité un examen pelvien. Cet auto-prélèvement du vagin, bien que moins sensible (74%) et moins spécifique (84%) qu'un prélèvement du col fait par un médecin, constitue une option potentielle pour les populations difficiles à atteindre (en raison de leur isolement géographique où dans les populations réticentes à causes des considérations culturelles aux examens pelviens). L'auto-prélèvement devrait augmenter la couverture en dépistage de la population parmi les femmes qui ne se sentent pas à l'aise avec les prestataires de services de dépistage (crainte de l'examen au spéculum, perte de la vie privée, résistance de la part de l'époux) [187, 189-198]. L'auto-prélèvement est rentable et réduit le temps nécessaire au dépistage [199]. Il est très accepté par les femmes [105, 199].

Limites du test HPV oncogène : Un test HPV oncogène implique le prélèvement d'un échantillon endocervical, ce qui ne devrait pas être fait pendant la grossesse [154]. L'équipement de laboratoire et les réactifs sont nécessaires même pour le test care HPV™ [154]. Les techniciens de laboratoire nécessitent une formation de base [154]. Actuellement, les algorithmes d'utilisation du test ne sont pas clairement définis. Il s'agit d'un test HPV discret et de grande qualité. Ceci est important puisque la spécificité plus faible du test HPV signifie qu'une politique «voir et traiter» entraînerait le traitement d'un nombre élevé de femmes infectées, mais non dysplasiques. L'utilisation d'un deuxième test après un test HPV positif (avant la référence pour la colposcopie) pourrait impliquer un triage cytologique ou IVA, ce qui augmente le nombre de rendez-vous, avec les problèmes de compliance associés, et augmente les coûts [154].

En résumé, le dépistage identifie les lésions précancéreuses et le passage au stade précoce de la maladie, bénéficiant ainsi aux femmes. Ceci est conforme aux 4 des lignes directrices de l'OMS.

❖ **Diagnostic :**

Dans les pays à ressources élevées, les femmes dont le résultat au test de dépistage est anormal se soumettent souvent à une évaluation diagnostique plus poussée. Cela implique généralement une évaluation colposcopique avec des biopsies cervicales. Le colposcope a été introduit par Hans Hinselmann en Allemagne en 1925. Il permet un agrandissement (5 à 15 fois) et illumine le col. Le col de l'utérus est examiné une fois le spéculum mis en place, puis à nouveau après l'application d'acide acétique. Les aspects indiquant une dysplasie de haut grade incluent une lésion blanche bien démarquée (Figure n°24A) près de JSC, en particulier si le schéma vasculaire est anormal avec ponctuation ou mosaïcisme (Figure n°24B).

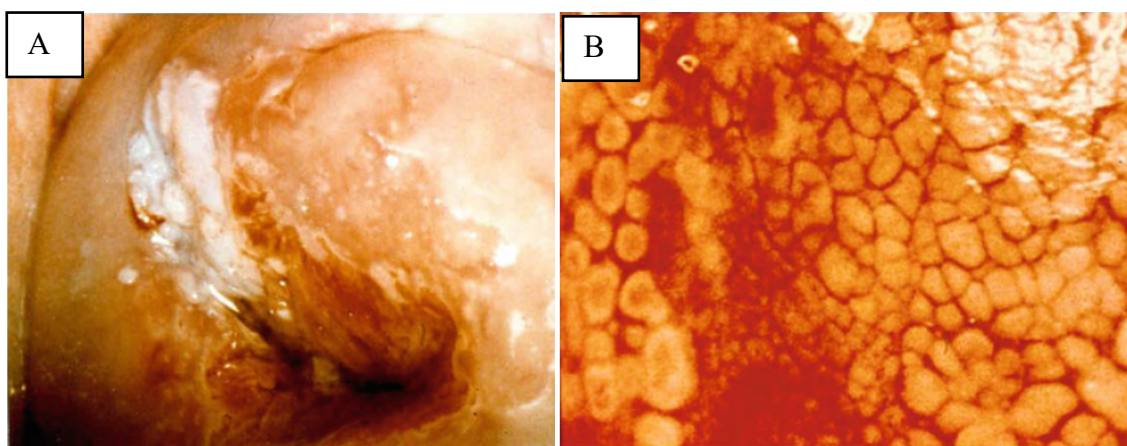


Figure 24 : Représentation schématique de l'aspect du col sous colposcopie.

A = Colpophotographie avec une lésion blanche. B = Colpophotographemosaïcisme

Plus la dysplasie est sévère, plus elle se caractérise par une couleur opaque de la lésion, des plaques bien délimitées et un motif vasculaire plus grossier. Visualiser la lésion avec un filtre vert peut souvent améliorer l'aspect vasculaire (Figure n°25). L'adéquation de l'examen colposcopique implique d'évaluer si l'étendue de la lésion est visible, en particulier dans le canal endocervical. La colposcopie est une évaluation subjective et nécessite donc une formation et une assurance qualité continue. De nombreuses juridictions (Colombie-Britannique, Canada et Royaume-Uni) disposent d'un système d'accréditation pour la certification et d'évaluation continue du personnel médical effectuant la colposcopie.

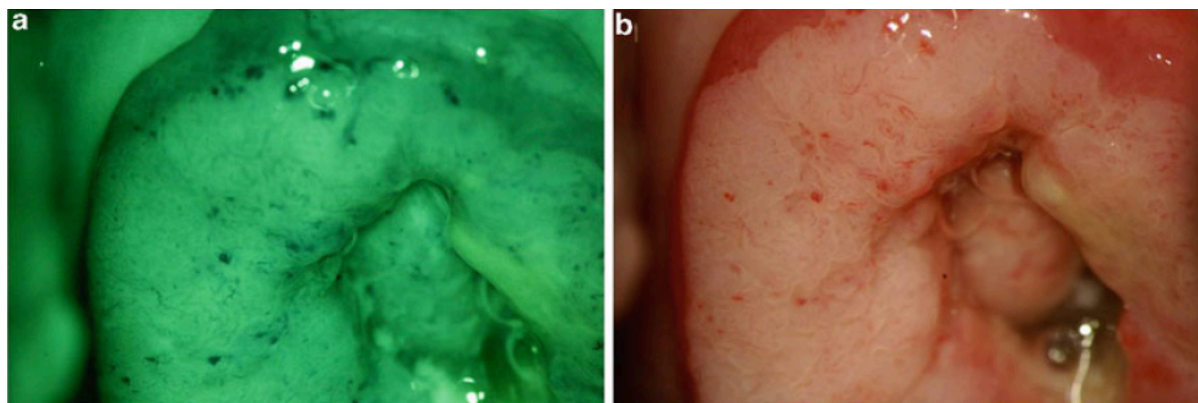


Figure 25 : Colposcopie avec filtre vert (a) et sans filtre (b).

Efficacité de la colposcopie : Bien que la biopsie dirigée par colposcopie ait été le gold standard auquel les tests de dépistage ont été évalués, lorsque les biopsies dirigées colposcopiquement sont évaluées par rapport à des biopsies excisionnelles plus importantes ou à une hystérectomie, la sensibilité de la colposcopie n'est que de 44 à 77%, la spécificité de 85 à 90% et la valeur prédictive positive est faible [200, 201]. Plus récemment, l'utilisation de biopsies dirigées colposcopiquement a été évaluée en Chine par rapport à la réalisation systématique de quatre biopsies et d'un échantillon endocervical. La dernière procédure identifiait davantage de maladies ($p = 0,03$ à $p < 0,001$) [202-208].

Avantage de la colposcopie : Un examen colposcopique avec biopsie signifie que seulement les femmes ayant une dysplasie de haut grade prouvée histologiquement sont traitées. Les femmes avec une cytologie qui montre des lésions de haut grade mais non confirmées à la biopsie font habituellement l'objet d'autres investigations, notamment la conisation qui sera discutée dans les sections suivantes.

Limites de la colposcopie : Un examen colposcopique nécessite au moins deux visites : une visite d'évaluation, ainsi que la livraison de résultats et le conseil relatif aux étapes suivantes. La colposcopie est généralement disponible uniquement dans les centres spécialisés, ce qui augmente le paiement direct (pour les évaluations et les biopsies) et les coûts indirects qu'une femme assume (déplacement pour assister à l'examen, frais de garde d'enfants, arrêt de travail).

3.4.3. Prévention tertiaire : le traitement :

Une fois que la maladie de haut grade est identifiée, plusieurs options de traitement sont disponibles pour éliminer la lésion (c.-à-d. la cryothérapie, la procédure d'excision électro-chirurgicale à l'anse (LEEP), conisation au laser, la conisation au bistouri froid et l'hystérectomie). Chaque option a ses propres avantages et limites.

❖ La cryothérapie :

La cryothérapie est utilisée depuis plus de 40 ans. La cryothérapie signifie que les cellules sont exposées à des températures de -20 °C pendant plus d'une minute et subissent ainsi une cryonécrose. La cryothérapie est principalement utilisée pour traiter les petites lésions de l'exocol. La cryothérapie ne laisse aucune pièce histologique pour l'évaluation. La procédure consiste à visualiser le col de l'utérus, la sonde de cryothérapie avec sa pointe circulaire métallique est appliquée sur l'exocol et un gaz réfrigérant (oxyde nitreux ou dioxyde de carbone) est autorisé à s'écouler dans l'instrument en refroidissant la pointe en métal. Pour les tissus cervicaux, la recommandation est de 3 minutes, laissez décongeler pendant 5 minutes, puis recongelez pendant 3 minutes [207, 208].

Efficacité de la cryothérapie : Avec la cryothérapie, 90% des femmes atteintes de dysplasie ne présentent plus de maladie un an après le traitement. L'efficacité diminue à mesure que la sévérité de la maladie augmente; par exemple, 83 à 100% des cas de CIN 1 guérissent après un an, contre 65 à 95% des cas de CIN 2 et 55 à 92% des cas de CIN 3 [209]. Quatre-vingt-cinq pourcents des femmes trouvent que la procédure est normale [210].

Les effets secondaires de la cryothérapie : Les effets secondaires immédiats de la cryothérapie comprennent des crampes légères à modérées et / ou des évanouissements pendant la procédure [156, 208]. Au cours des deux premières semaines après le traitement, il se produit un écoulement vaginal abondant, aqueux [156, 208]. Une cervicite et / ou une MIP (maladie inflammatoire pelvienne) peuvent survenir chez 1% des femmes [149, 154, 208], des lésions de la paroi vaginale chez 0,1 à 0,8% [208], et l'hospitalisation chez 0,5 à 1% [208]. Les complications à long terme comprennent la sténose cervicale ou l'infertilité, mais elles sont rares [208]. Après la cryothérapie, il est difficile d'accéder à JSC pour une future évaluation colposcopique.

Avantages de la cryothérapie : La cryothérapie ne requière pas d'anesthésie ou d'électricité. L'équipement est portatif, et les consommables sont à faible coût. Avec une formation et supervision adéquates, les prestataires de soins primaires (c.-à-d. les infirmières) peuvent effectuer la cryothérapie [211].

Limites de la cryothérapie : La cryothérapie n'est pas recommandée pour les situations suivantes : la grossesse ; les femmes ayant des lésions larges impliquant plus de 3 quadrants ; une lésion qui dépasse 2 mm de la cryosonde ; une lésion endocervicale ; une lésion qui s'étend sur le vagin. Des situations où il y a des polypes, des ulcères, un col utérin déformé ou atrophique, des situations où une cervicite ou une MIP est présente ; une diathèse hémorragique ; une paroi vaginale prolabée entraînant une visualisation inadéquate du col de l'utérus ; ou n'importe quelle lésion suspectant le cancer. Si la lésion la lésion n'est pas guérie deux sessions de cryothérapie, la patiente doit subir une conisation biopsique.

L'équipement doit être correctement décontaminé avant d'être réutilisé pour éviter la propagation d'infection (généralement dans une solution d'eau de Javel à 10% ou d'alcool éthylique à 70%). Les coûts de la cryothérapie comprennent l'unité de cryothérapie (400 \$ US/unité), le dioxyde de carbone ou l'oxygène nitreux, le réservoir et le réfrigérant. Il y a eu un problème d'encrassement ou de blocage du flux de gaz dans l'unité de cryo, et diverses techniques existent pour traiter ces problèmes [212].

❖ **Procédure excisionnelle électro chirurgicale à l'anse ou résection à l'anse diathermique (RAD) ou excision à l'anse large de la zone de transformation :**

La RAD implique l'utilisation d'un fil fin pour exciser une lésion du col de l'utérus. Les anses sont de différentes tailles et formes. Les anses sont reliées à un appareil portable qui permet les réglages de coupe ou de coagulation. La pièce à main est attachée à un générateur de courant électro chirurgical. L'évacuateur de fumée est utilisé pour minimiser le panache. Lorsque vous effectuez une RAD, vous devez utiliser un spéculum recouvert d'un plastique. Le col est généralement badigeonné avec du Lugol fort pour assurer que le médecin puisse voir l'extension de la lésion. Certains médecins utiliseront l'anesthésie pour minimiser l'inconfort de la femme durant la procédure. Certains médecins ajoutent de l'épinéphrine ou vasopressine pour minimiser le saignement.

Efficacité de la RAD : La RAD, le laser et la conisation à bistouri froid ont tous la même efficacité (réduction du cancer invasif de 95% pendant au moins 8 ans) [200, 213-215].

Effets secondaires de la RAD : Les effets secondaires immédiats de la RAD incluent des crampes ou des douleurs. Cette douleur n'est pas différente en gravité ou en durée par rapport à la cryothérapie [208]. Au cours des premiers jours suivant le traitement, toutes les patientes présentent des pertes vaginales [208] ou des saignements. Des saignements importants peuvent survenir chez 2% des femmes et sont généralement liés à l'étendue de la procédure et / ou à une infection superposée[208]. Les lésions de la paroi vaginale surviennent chez 0,4 à 4,4% des femmes. La sténose cervicale est une complication à long terme qui survient chez 4 à 6% des femmes [208]. Parmi toutes les options de traitement, la RAD est la manœuvre qui permet le plus probablement de préserver la JSC pour les évaluations futures. Les complications à long terme comprennent la rupture prématuré des membranes (OR = 2,69 ; IC à 95% : 1,62 – 4,46) [215, 216] ; l'accouchement prématuré (OR = 1,81 ; IC à 95% : 1,18 – 2,76) ; le petit poids de naissance (< 2500 g) (OR = 1,60 ; IC à 95% : 1,01 – 2,52), et la sténose cervicale [215, 217].

Avantages de la RAD : La RAD peut être utilisée pour des petites ou grandes lésions du col utérin [106]. La RAD fournit un échantillon histologique pour confirmer l'étendue et la sévérité de la maladie. La pièce de RAD peut impliquer un ou plusieurs passages. L'adéquacité de l'excision est plus difficile à évaluer. L'accès à la boule de coagulation permet de gérer les petits saignements s'il s'agit d'un problème.

Limites de la RAD : Par rapport à la cryothérapie, la RAD nécessite plus de formation et n'est pratiquée que par des médecins dans des centres spécialisés ; ces exigences ont des implications pour l'accès des patientes aux soins. Elle nécessite davantage d'équipements (générateur d'électrocautère, anse à usage unique, appareil portatif, évacuateur de fumée avec tubulure et filtres, spéculums spécialisés afin de minimiser la transduction de chaleur) et son coût est donc plus élevé. Elle nécessite une alimentation électrique fiable. Bien que la RAD fournisse une pièce histologique, l'artefact de cautérisation sur les bords de l'échantillon peut rendre difficile l'évaluation du caractère adéquat de l'excision (c'est-à-dire les marges) dans certains cas.

❖ **Le laser :**

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

Efficacité du laser : identique celle rapportée pour la RAD.

Avantages du laser : Les avantages sont les mêmes que ceux de la RAD. Le faisceau d'énergie du laser peut être défocalisé pour traiter le saignement immédiat. Le laser est très utile pour traiter les lésions qui s'étendent sur le vagin / la vulve.

Limites du laser : Le laser nécessite un équipement très coûteux (source d'énergie laser, micromanipulateur, colposcope, spéculum galvanisé, évacuateur de fumée avec tubulure et filtre, protection des yeux pour tous les occupants de la pièce, gaz CO²). Il nécessite une alimentation fiable. Le laser nécessite un accès pour remplacer des pièces. Le médecin, le personnel médical, le panneau de commande au laser et un ingénieur biomédical sont nécessaires à la formation et à l'expérience pour traiter les problèmes liés aux équipements. Bien que l'excision au laser fournisse une pièce histologique, dû à l'artefact de cautérisation, il peut être difficile d'évaluer les berges.

❖ **La conisation au bistouri froid :**

La conisation au bistouri froid est généralement recommandée pour les lésions où (1) l'étendue endocervicale de la maladie n'est pas visible ; (2) le bilan suggère un adénocarcinome in situ ou une éventuelle malignité ; (3) il existe une divergence significative entre le résultat cytologique et une biopsie dirigée par colposcopie négative. La conisation au bistouri froid est réalisée en salle d'opération avec la femme soit sous anesthésie générale, soit sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie. Le médecin badigeonne le col de l'utérus avec la solution de Lugol pour voir l'étendue de la lésion. Le col de l'utérus est filtré avec de la xylocaïne l'épinéphrine / vasopressine. Les sutures restent placer à la position 3 heures et à 9 heures. Un bistouri (c'est-à-dire une "lame de castor") est utilisé pour enlever la lésion, et le trou final à la

forme d'un cône inversé. Une posture de curetage endocervical aide à déterminer si la maladie est toujours présente au-dessus du niveau de la pièce excisée. Tout saignement du trou dans le col de l'utérus peut être cautérisé, suturé, recouvert de sulfate ferreux épaisi ou recouvert d'un agent tel que Surgicel R ou Fibrillar MC (Ethicon, Somerville, NJ).

Effets secondaires de la conisation au bistouri froid : Les risques immédiats de la conisation au bistouri sont liés au risque d'anesthésie de la colonne vertébrale, périurale, ou anesthésique générale et des saignements. Il existe un risque de saignement post-conisation de 9%, qui survient généralement entre 7 à 10 jours après la procédure et est généralement lié à une infection superposée. Les séquelles à long terme comprennent la rupture prématurée des membranes, l'accouchement prématuré (RR=2,19 ; IC 95% : 1,93-2,49), le petit poids de naissance (RR = 2,53, IC à 95% : 1,19–5,36), la césarienne (RR = 3,17 ; IC à 95% : 1,07–9,40) et la sténose cervicale [119, 218]. La capacité future d'évaluer la JSC est compromise par une conisation à bistouri froid

Avantages de la conisation au bistouri froid : La conisation à bistouri froid fournit une pièce histologique où les berges peuvent être facilement évaluées.

Limites de la conisation au bistouri froid : La conisation au bistouri froid nécessite l'accès à une salle d'opération, à un anesthésiste et à un chirurgien. Le coût est très élevé.

❖ **Hystérectomie :**

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

Effets secondaires de l'hystérectomie : Les risques immédiats sont les saignements, les infections, les maladies thromboemboliques et les blessures aux structures environnantes (à

savoir la vessie, les intestins ou les uretères). L'hystérectomie a le taux de complications le plus élevé. La guérison après chirurgie peut prendre 4 à 6 semaines.

Avantages de l'hystérectomie : L'hystérectomie fournit la meilleure pièce histologique pour l'évaluation. C'est un traitement définitif pour la maladie cervicale.

Limites de l'hystérectomie : L'hystérectomie ne peut être pratiquée que dans des centres spécialisés. C'est la stratégie de traitement la plus coûteuse. Il en résulte une perte de fertilité.

❖ **Évaluation des options de traitement :**

Les cinq options de traitement démontrent qu'un traitement efficace est disponible pour les maladies précancéreuses ou invasives précoces, répondant ainsi à la troisième recommandation de l'OMS (c'est-à-dire qu'un préalable est indispensable à l'efficacité du traitement) [219]. Clairement, les quatre premières options de traitement pour la prise en charge de la maladie pré-symptomatique, à savoir le maintien de la fertilité avec le minimum d'effets secondaires satisfait à la 4^e condition préalable de l'OMS (c.-à-d. le traitement de la maladie pré-symptomatique a des avantages allant au-delà de ceux obtenus par le traitement de la maladie symptomatique) [219].

3.4.4. Approches de dépistage, de diagnostic et de traitement de la maladie cervicale :

Il existe plusieurs approches pour le dépistage, le diagnostic et le traitement de la maladie cervicale. Trois approches sont décrites ici. « **L'approche traditionnelle** » consiste à dépister en utilisant la cytologie cervicale, à diagnostiquer une maladie en utilisant un colposcope, à confirmer une maladie par une biopsie, puis à traiter une maladie en utilisant la RAD. Une « **approche intermédiaire** » est de dépister en utilisant un test HPV oncogène, de diagnostiquer en utilisant soit l'IVA ou la cytologie cervicale, puis de traiter avec la cryothérapie. L'approche « **dépister et traiter** » consiste à dépister à l'IVA et à traiter par cryothérapie lors de la même visite. « L'approche traditionnelle » qui a évolué dans des environnements à ressources élevées inclut la cytologie cervicale, l'examen colposcopique pour les patientes avec un dépistage anormal, la confirmation par biopsie et la RAD. Elle comporte plusieurs visites : une visite pour le frottis, une visite pour reprendre les résultats, une autre visite pour l'examen de colposcopie et les biopsies, une autre visite pour les résultats, une visite

pour la procédure de la RAD, et une ou plusieurs visites de suivi pour s'assurer que la maladie est éliminée. Afin de minimiser les pertes au suivi, divers programmes ont mis au point des systèmes de " d'appel rappel " pour rappeler en particulier les femmes non compliantes. L'approche traditionnelle est coûteuse pour le système de santé et la femme (voyages, garde d'enfants, temps perdu au travail). Cette approche avec des visites multiples n'a pas eu de succès dans les environnements à faibles ressources pour deux raisons : faible observance et manque d'accès au traitement sur le lieu des soins. Ainsi, dans les pays à faibles ressources, cette stratégie a eu des résultats médiocres. L'approche "dépister et traiter" autrement connu sous le nom de "traiter à la même visite" ou l'approche "voir-traiter" est une visite unique pour le dépistage et le traitement. Cette approche minimise le risque qu'un résultat anormal reste non pris en charge. Pour réussir, le test de dépistage doit fournir des résultats rapides et précis. Le traitement doit également être sûr, adapté à la formation du personnel et efficace. Pour réussir le dépistage et le traitement, les deux composantes doivent se dérouler lors de la même visite. L'infrastructure doit être simple sans nécessiter de soins spécialisés. Le test de dépistage pourrait être une cytologie cervicale à lecture rapide, un test care HPV TM ou une IVA. Bien que tenté avec cytologie cervicale, le problème est le temps nécessaire pour compléter l'évaluation cytologique [147, 220]. Le traitement peut être la cryothérapie ou la RAD[155]; cependant, la cryothérapie présente de nombreux avantages dans les pays à faibles ressources.

Efficacité des approches : Comme décrit précédemment, une approche "voir et traiter" a été utilisée chez 80 000 femmes indiennes âgées de 30 à 59 ans. Il y avait une réduction de 25% de l'incidence du cancer du col utérin et de 35% des décès par cancer du col utérin par rapport au groupe non dépisté [147, 169, 221]. Une étude sur la sécurité de l'approche "voir-et-traiter" en Thaïlande utilisant l'IVA comme test de dépistage et la cryothérapie en tant que traitement a montré que, parmi les femmes positives à l'IVA et traitées, 94,3% étaient sans maladie au bout d'un an (c'est-à-dire négatives à l'IVA). Ces résultats ont été reproduits dans d'autres contextes comme le Ghana [139]. Cependant, ces excellents résultats ne sont pas universels. Par exemple, à Osmanabad, en Inde, le taux de réussite n'était que de 50% [117], et à Dindigul, dans le sud de l'Inde, il n'y a eu aucun bénéfice [222]. Une approche différente "voir et traiter" a été utilisée en Afrique du Sud. Ici, 6 555 femmes non enceintes âgées de 35 à 65 ans ont reçu un test HPV (HC2), une IVA ou aucun test de dépistage. Elles ont été randomisées pour un traitement immédiat ou différées par cryothérapie. Le traitement était réalisé si la femme était positive à l'HPV ou si elles étaient positives à l'IVA. Les taux de dysplasie étaient plus faibles dans les

deux groupes à 6 et 12 mois. La sécurité et la faisabilité ont été confirmées [172]. Dans le sous-groupe de femmes suivies jusqu'à 36 mois, celles avec un test HPV positif (HC2) et un traitement présentaient les avantages les plus importants [172]. Une étude de rentabilité a évalué plusieurs stratégies de dépistage impliquant l'Inde, le Kenya, le Pérou, l'Afrique du Sud et la Thaïlande. Le dépistage chez les femmes âgées de 35 ans avec une stratégie de dépistage à une ou deux visites impliquant simultanément une IVA et une cryothérapie était la stratégie la plus rentable [190, 223]. Cette stratégie réduisait le risque de cancer au cours de la vie de 25 à 36% et coûtait moins de 500 dollars (dollars internationaux) par année de vie sauvée [189]. Cette stratégie avait un rapport coût-efficacité inférieur au PIB par habitant du pays. Selon la Commission Macroéconomie et Santé, cela est considéré comme très rentable [101]. Pour situer cela dans le contexte d'autres interventions de santé publique bien connues, cette stratégie était aussi rentable que la vaccination contre l'hépatite B en Inde, le deuxième traitement de la tuberculose au Pérou et la prévention du paludisme au moyen de moustiquaires au Kenya.

Limites des approches : Les limites de cette approche sont les limites répertoriées pour chacun des composants. En outre, certains décideurs nationaux n'accepteront pas le principe de "voir et traiter" si la cytologie cervicale et la colposcopie sont actuellement disponibles dans le pays [210].

4. MÉTHODOLOGIE

4.1. Cadre d'étude :

Notre travail s'est déroulé au centre de santé de référence (CSRéf) de la commune III du District de Bamako.

La commune III du District de Bamako est située :

- Au nord par le cercle de Kati.
- A l'Est par le boulevard du Peuple qui la sépare de la Commune II.
- Au Sud par la portion du Fleuve Niger comprise entre le pont des Martyrs et le Motel de Bamako.
- A l'Ouest par la Commune IV en suivant la rivière Farako à partir du Lido, par l'avenue des grottes devenue Cheick Zayed El Mahyan Ben Sultan qui enjambe ladite rivière et enfin la route de l'ancien aéroport dite route ACI 2000 passant derrière le cimetière de Hamdallaye pour rejoindre la zone du Motel.

Dans le cadre de la réorganisation territoriale pour la création des Collectivités Territoriales, les villages de Koulouninko et Sirakorodounfing ont été rattachés à la Commune III sur demande express. La commune III comporte 20 quartiers qui sont :

- o Badialan 1, Badialan 2, Badialan 3, Bamako-coura, Bamako Coura -Bolibana, Centre commerciale, N'tomikorobougou, Darsalam, Dravela, Dravela-Bolibana, Kodabougou, Koulouba village, Niomirambougou, Wolofobougou, Wolofobougou-Bolibana, Point G, Samè, Sonanfing-Minkoungo.

Situation socio-économique de la commune III : La population de la Commune III est cosmopolite, et presque toutes les ethnies du Mali s'y côtoient dans une parfaite symbiose. Les ethnies et langues dominantes en Commune III sont : Bambara, Malinkés, Dogons, Sarakolés. Les étrangers vivant dans la Commune III sont principalement : les Sénégalais et les Guinéens à Bamako-coura et wolofobougou en toute saison. Les religions sont l'Islam, le Christianisme et l'Animisme. La population active est constituée d'entrepreneurs, de commerçants, d'artisans, d'agriculteurs, d'ouvriers, de fonctionnaires etc. La grande majorité de la population est jeune.

La densité de la Commune III avoisine les 3920 habitants/Km² (la Figure no26 représente la carte de la commune III du District de Bamako).

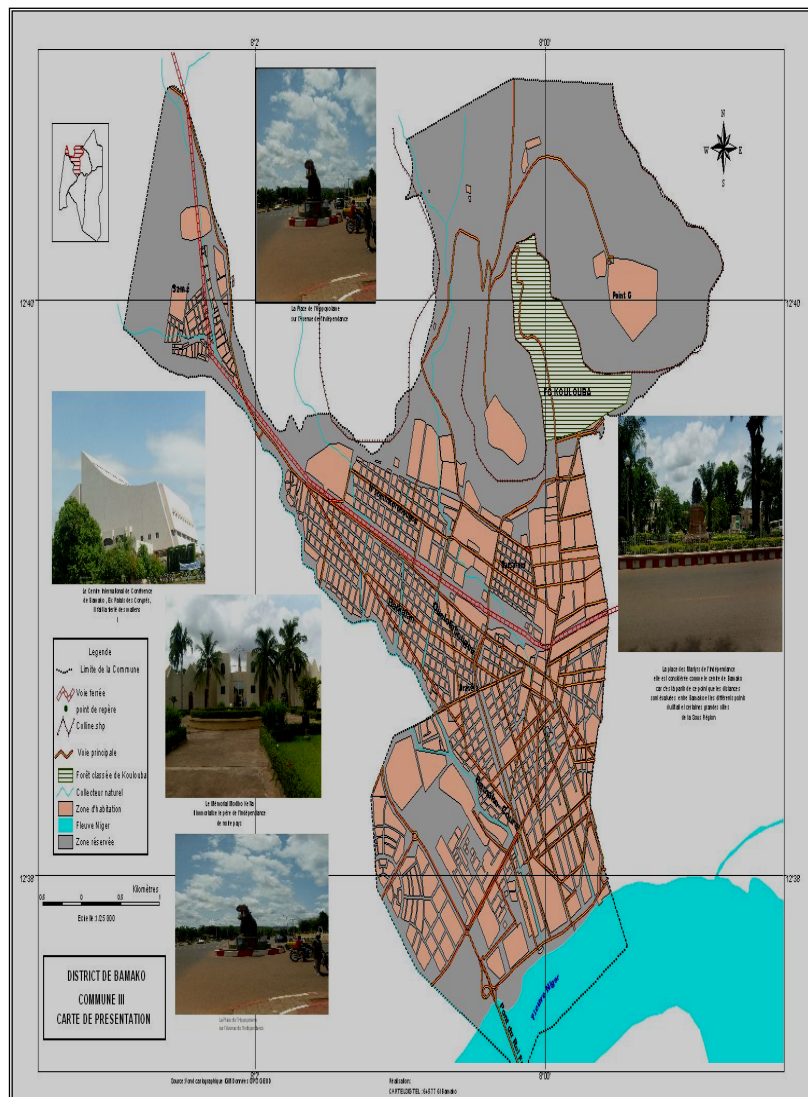


Figure 26 : Carte des quartiers de la commune III.

Organisation du système de santé dans la commune III :

Il y a un Centre de Santé de Référence à la commune II. Ce centre couvre une superficie de 23 km² soit environ 7% de la superficie totale du district de Bamako 267 km², et est peuplé 149166 habitants réparties entre 20 quartiers.

Le CSRéf de la commune II se trouve à Dravela, il comporte plusieurs services qui sont entre autres :

- L'administration,
- La pharmacie,

- Le service d'ORL,
- Le service d'odontostomatologie,
- Le service d'ophtalmologie,
- Le service de médecine,
- Le service de chirurgie,
- Le service de pédiatrie,
- Le service de PEV (programme élargie de vaccination),
- Le service gynéco-obstétrique.
- Le CSRéf est doté de deux ambulances assurant la liaison entre le CSRéf de la commune III, les centres de santé communautaires (CSCoM) et les CHU du Point G et Gabriel Touré.

Le service gynéco-obstétrique comporte :

- Une salle d'accouchement avec trois tables d'accouchement ;
- Une salle de garde pour les sages-femmes et infirmières ;
- Une salle de garde pour les internes ;
- Une salle d'urgence ;
- Un bureau pour la sage-femme maitresse ;
- Quatre toilettes internes pour le personnel ;
- Une unité de dépistage du cancer du col ;
- Une unité de soins prénatale ;
- Une unité de soins post natal ;
- Une unité de planning familiale ;
- Une unité de lutte contre transmission mère-enfant du VIH ;
- Deux blocs opératoires,
- Une unité post opératoire,
- Une salle de consultation externe ;
- Une salle d'échographie ;
- Une unité de gynécologie et de grossesse à haut risque ;
- Cinq salles d'hospitalisations,

Le personnel comprend de l'unité de gynécologie est composé de :

- Trois spécialistes en gynécologie obstétrique ;
- Deux médecins généralistes ;

- Deux DES en gynécologie obstétrique ;
- Des étudiants faisant fonction d'interne (10) ;
- Des sages-femmes dont une sage-femme maitresse ;
- Des infirmières obstétriciennes ;
- Des infirmières ;
- Des aides-soignantes ;
- Des mains d'œuvres.

Le service dispose d'une salle d'accouchement qui fonctionne 24/24. Les consultations gynécologiques et obstétricales (les grossesses à risque) sont assurées par les trois gynécologues obstétriciens quatre jours/ semaine, les autres unités fonctionnent tous les jours ouvrables et sont gérées par des sages-femmes avec l'aide des infirmières et des aides-soignantes. Le service est dirigé par un gynécologue-obstétricien qui est le chef du service.

Les activités réalisées au CSRéf de la commune III : Un staff a lieu tous les jours à partir de 8 heures 15 minutes réunissant le personnel du service dirigé par le chef de service, d'autres gynécologues-obstétriciens ou un médecin généraliste. Au cours de ce staff l'équipe de garde fait un compte rendu des activités et des évènements qui se sont déroulés les 24 heures passées. Une visite est faite tous les jours dans les salles d'hospitalisations du lundi au vendredi après le staff. Une équipe de garde quotidienne travaille 24 /24 heures composée des gynécologues, des médecins généralistes, des internes, une sage-femme, deux infirmières, une aide-soignante, deux manœuvres, un chauffeur ambulance.

Le CSRéf de la commune III couvre huit (08) CSCom (ASACO) qui sont :

- o ASACODES, ASACOBakon, ASACODAR, ASACODRAB, Ascom, ASACOOB, ASACOKOUL P, ASACOTOM.

Parmi ces ASACO, 3 ont été choisis comme centre de dépistage pendant la campagne de dépistage gratuit du cancer du col utérin. Ces centres ont été choisis en tenant compte de la densité de la population desservie et de leur position par rapport au CSRéf. Il s'agit des ASACODES, ASACOAKON et ASACOKOUL P.

4.2. Types d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive à viser analytique.

4.3. Période d'étude :

Notre étude s'est étendue du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017, soit une période de 8 ans. Le choix de cette période d'étude nous donne l'avantage de pouvoir évaluer la fréquence, la couverture et d'étudier la conduite à tenir face aux lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus au Mali. Par ailleurs, l'étude s'est déroulée en deux périodes, soit la période du 1^{er} janvier 2010 au 30 juin 2016. Durant cette période, les activités de dépistage du cancer du col utérin étaient effectuées dans tous les CSCom et le CSRéf de la commune III du lundi au vendredi. La période de juillet 2016 au 31 décembre 2017 couvre la période de la campagne de dépistage gratuit du cancer du col utérin « weekend 70 ». En plus des activités de dépistage de routine, le dépistage du cancer du col utérin était effectué gratuitement dans les trois CSCom participants et le CSRéf tous les vendredis et les samedis.

4.4. Population d'étude :

Il s'agissait de toutes les femmes venues pour le dépistage du cancer du col utérin et provenant de la commune III.

4.4.1. Critères d'inclusion :

- Toutes les femmes sexuellement actives venues pour le dépistage du cancer du col ;
- Toutes les femmes ayant accepté de participer à l'étude.

4.4.2. Critères de non inclusion :

- Femmes déjà suivies pour cancer du col utérin ;
- Femmes ayant bénéficié d'une hystérectomie totale ;
- Femmes vierges.

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

Pour le dépistage de routine, les venues d'elles-mêmes sont dirigées vers le service de gynécologie pour la réalisation du dépistage du cancer du col utérin. Concernant la période de la campagne, des activités de sensibilisation étaient effectuées dans toutes les communes du District de Bamako afin de mobiliser les femmes éligibles. Les femmes mobilisées sur le terrain sont dirigées vers le centre de santé le plus proche. Dans ce centre, la procédure du dépistage est expliquée à la femme et un consentement éclairé est obtenu. Un bref interrogatoire est réalisé pour préciser l'identité de la femme, ses antécédents gynécologiques, sa parité, son état

matrimonial. Ensuite, le dépistage est réalisé à l'aide de la technique IVA/IVL. La liste des matériels requis pour le dépistage est présentée ci-dessous :

- Une table d'examen gynécologique 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 ;
- Un sac poubelle pour y jeter les écouvillons contaminés ;
- Une solution de décontamination pour mettre les matériels souillés.
- 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 10g d'iodure de potassium à 5g d'iode le tout dans 100 ml d'eau distillée.

Procédure du dépistage :

La femme est mise en position gynécologique ; elle est rassurée et la vulve est nettoyée avec de l'eau savonneuse. À cette étape on recherche au niveau de la vulve et de la région périnéale des signes de grattage, d'excoriation, d'ulcération, d'infection et/ou la présence de verrues. Un spéculum vaginal stérile est doucement introduit dans le vagin et on ouvre doucement les lames du spéculum afin d'observer le col et les parois vaginales. La lampe est réglée afin de disposer d'un éclairage approprié sur le vagin et sur le col. Le col est ensuite badigeonné d'une solution d'acide acétique à 5% ; après une minute d'attente ; le col est observé à la recherche de zones blanches acidophiles. Le Lugol est ensuite appliqué sur le col. Un examen attentif est effectué à la recherche de zones iodo-négatives, en particulier dans la zone de transformation. Au niveau du CSRéf, la colposcopie est réalisée après l'application l'acide acétique et du Lugol. Le col est examiné grâce à un appareil optique grossissant de 10 à 20 fois la muqueuse cervicale. Lorsqu'il y a une anomalie à l'IVA et ou à l'IVL, une biopsie est effectuée selon le résultat de l'examen colposcopique. Les pièces de biopsie sont fixées

immédiatement au formol à 10% et acheminés au laboratoire pour une confirmation histologique.

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

En fonction des résultats des tests visuels, de la colposcopie et de l'histologie, un schéma thérapeutique et un suivi périodique sont élaborés. Ainsi, les lésions de bas grade (CIN 1) sont préférentiellement traitées par cryothérapie. Elle est effectuée, si la lésion touche moins de 75% de la zone de transformation. Pour ce faire, le col est imbibé d'une solution salée ou une gelée K-Y, afin de permettre une bonne conduction thermique. Une sonde adaptée, choisie en fonction de la taille de la lésion, est placée sur le col ; la congélation dure 3 minutes, sans interruption, et suivie d'une décongélation. Après décongélation, la sonde est retirée, et 3 minutes plus tard, le col est à nouveau congelé pendant 3 minutes, puis la sonde retirée après la décongélation. Un traitement d'antibiotique de routine (2g de métronidazole ou 1g de doxycycline, en une seule prise) est ensuite donné à la patiente. Pour les lésions modérées à sévères (CIN2-3), les lésions touchant plus de 75% de la zone de transformation, la RAD ou la conisation est réalisée. Enfin, les patientes atteintes de cancer invasif sont traitées par la chirurgie ou la radio-chimiothérapie.

4.5.2. Suivi des patientes traitées :

Les patientes sont revues à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois. Les cas de récurrence traités au préalable par cryothérapie sont à nouveau traités en fonction du résultat de la colposcopie. Pour les cas traités par conisation ou par résection, en plus de la colposcopie, les résultats de l'examen de la pièce de résection ou de conisation sont pris en compte. Un nouveau traitement est offert selon le cas.

4.6. Collecte et saisie des données :

Pour chaque patiente, une fiche individuelle du dépistage a été complétée. Des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents médicaux ont été recueillies. Les données ont été saisies sur le logiciel SPSS (version 20.0). Toutes les données saisies ont été vérifiées par le gynécologue responsable de l'étude.

4.7. Analyses statistiques :

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

5. RÉSULTATS

5.1. Description générale :

Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017, environ 15080 femmes provenant de la commune III ont été dépistées pour le cancer du col utérin. Parmi ces femmes, 10060 femmes avaient une fiche de dépistage bien complétée pour l'ensemble des variables. Ce sont ces cas qui ont permis l'analyse au niveau individuel.

5.2. Profil des femmes dépistées :

L'âge médian des femmes dépistées était de 32 ans ; 25% des femmes dépistées avaient un âge inférieur ou égal à 26 ans. Une proportion similaire avait un âge supérieur ou égal à 42 ans. Les tranches d'âge de 20 – 39 étaient les plus représentées avec une proportion de 64% des cas. Les femmes de moins de 20 ans et celles de plus de 60 ans représentaient respectivement une proportion de 5,9% et 3,3%, Figure n°27.

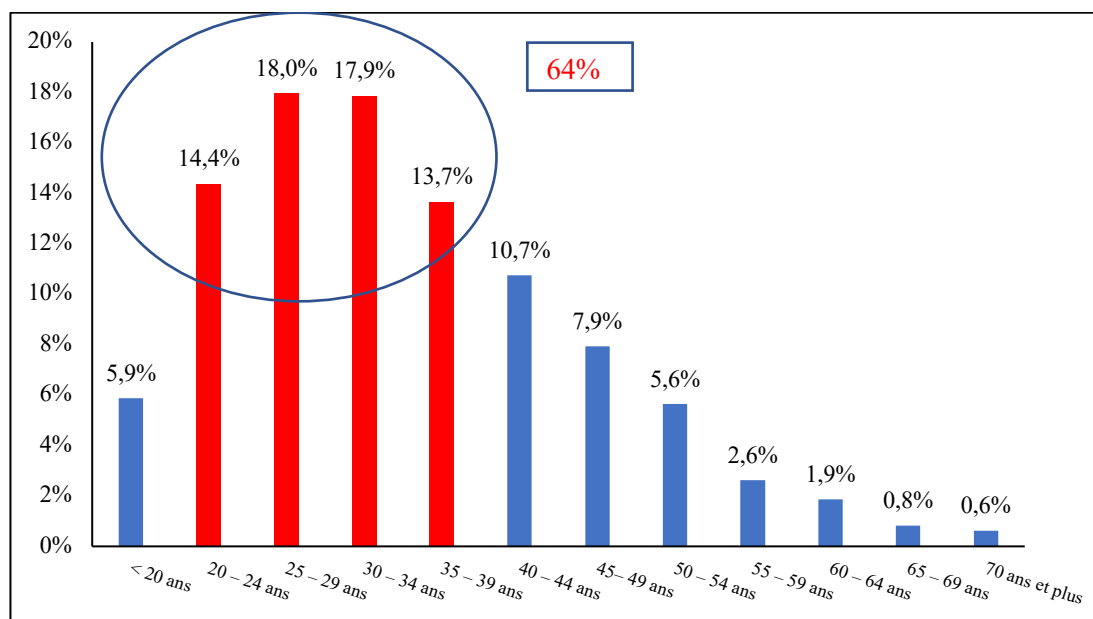


Figure 27 : Répartition des femmes selon les tranches d'âge.

❖ Année de naissance :

Les femmes nées entre 1975 – 1984 et entre 1985 – 1994 étaient les plus représentées avec respectivement une proportion de 28,0% et 35,4% (Figure n°28).

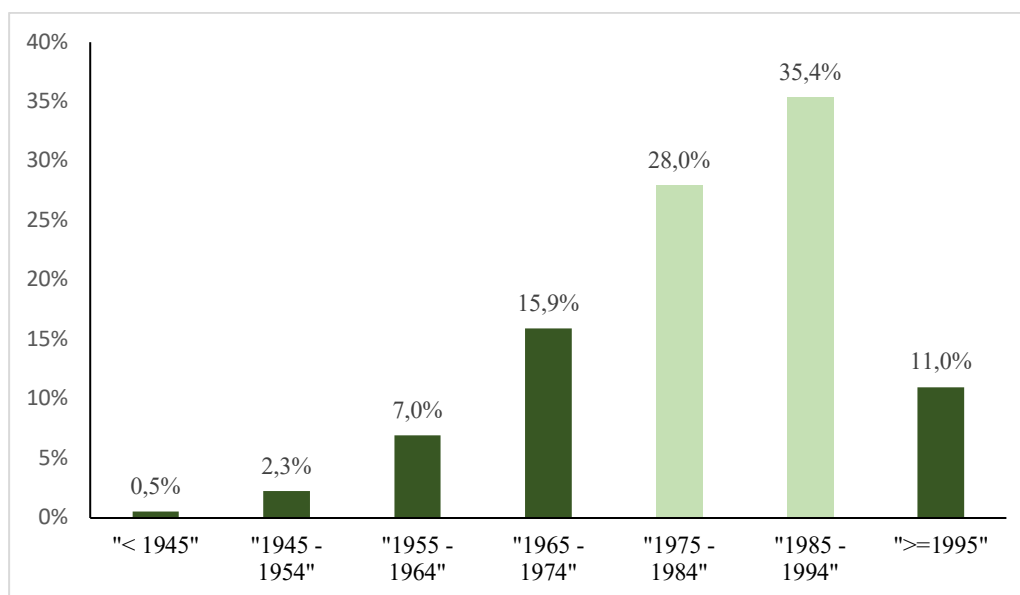


Figure 28 : Répartition des femmes selon les années de naissance.

❖ **Utilisation des méthodes contraceptives :**

Dans cette étude, 35% des femmes ont déclaré avoir utilisé une méthode contraceptive au moins une fois au cours de la vie, Figure n°29.

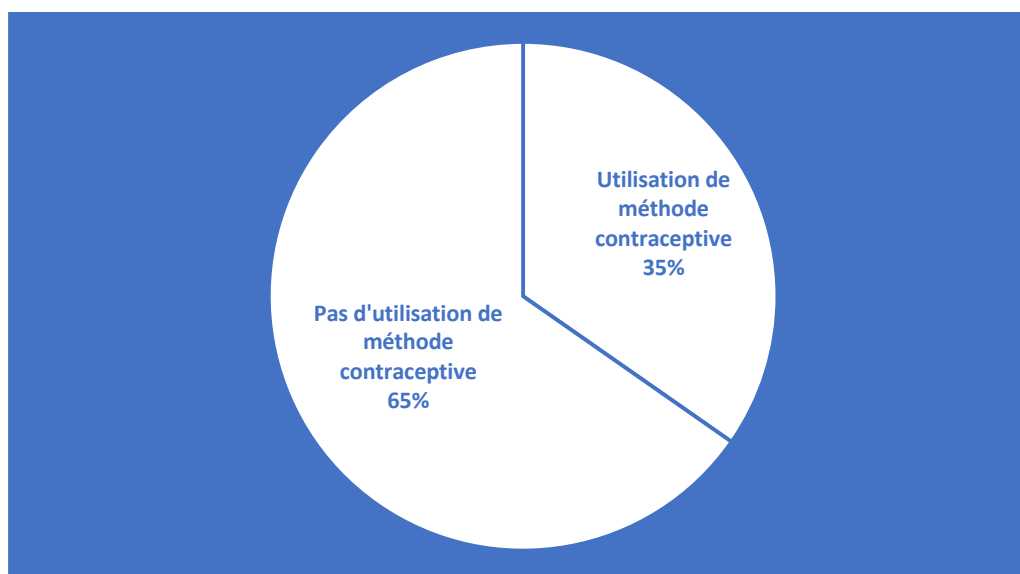


Figure 29 : Répartition des femmes selon l'utilisation des méthodes contraceptives.

❖ **Situation matrimoniale :**

Nous remarquons sur la Figure n°30 que la plupart des femmes de cette étude était dans un régime monogamique (37,2%), tandis que 28,2% des femmes vivaient seules. De plus, nous remarquons sur la Figure n°31, une diminution significative de la pratique de la polygamie avec l'augmentation d'année de naissance (Khi-Carré de Pearson ; $P < 0,0001$).

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

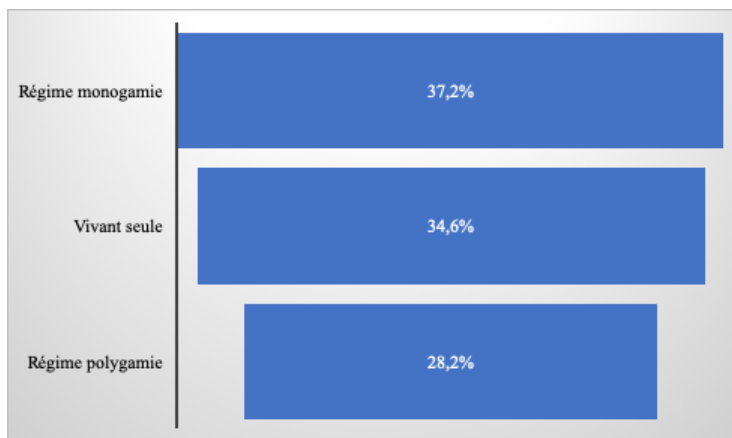


Figure 30 : Répartition des femmes selon la situation matrimoniale.
Vivant seule : Célibataire, divorcée, veuve.

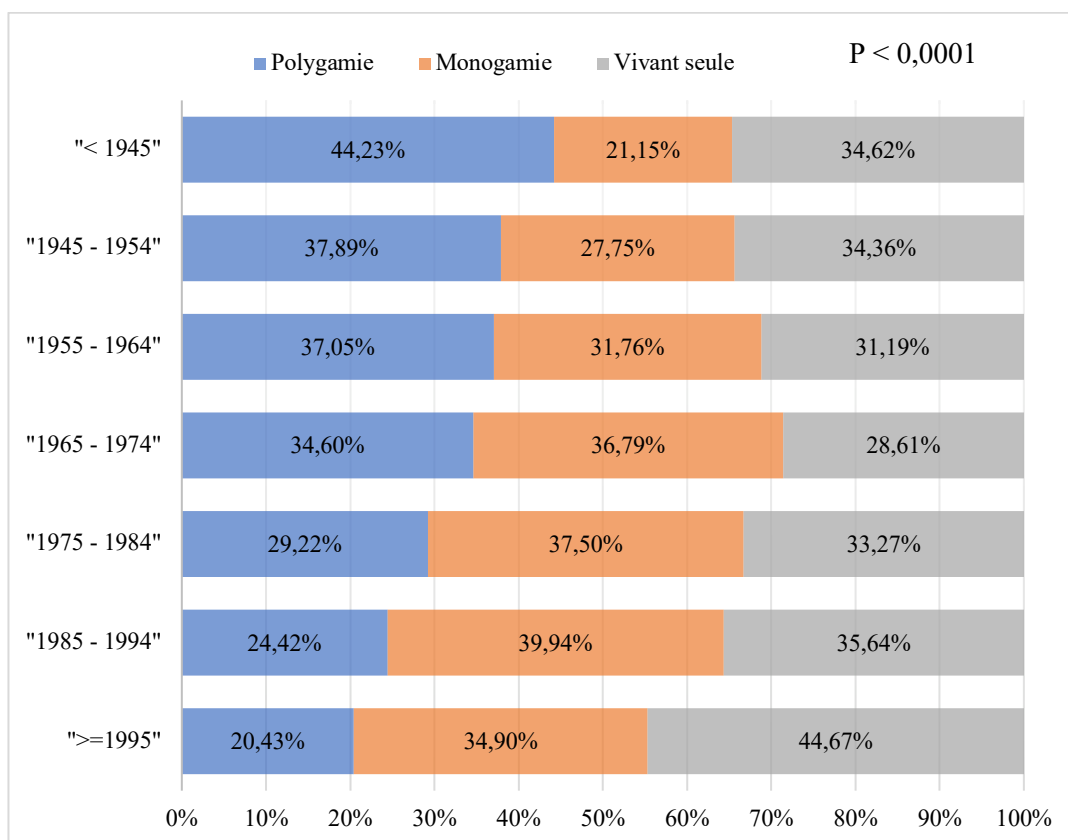


Figure 31 : Relation entre la pratique de la polygamie et les années de naissance.

❖ Mode d'admission :

Presque toutes les femmes provenant de la commune III sont venues d'elles – mêmes pour le dépistage du cancer du col utérin. Seulement, 0,9% des cas étaient référés (Figure n°31).

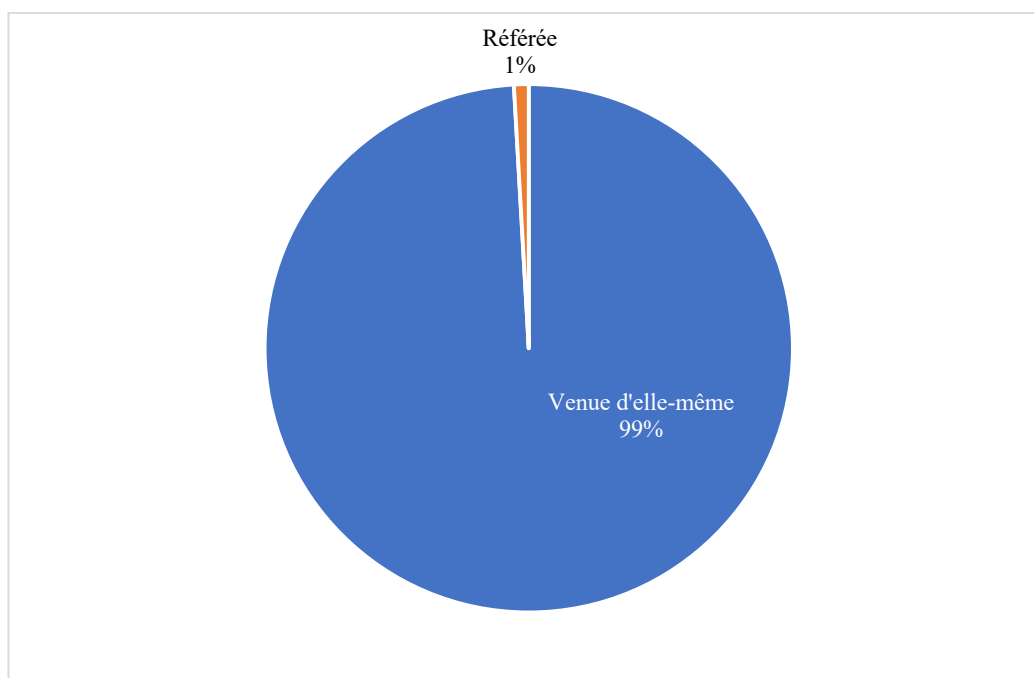


Figure 32 : Répartition des femmes selon le mode d'admission.

❖ **La gestité :**

Nous remarquons sur la Figure n°33 que les femmes paucigestes (gestité = 2 ou 3) étaient les plus représentées avec une proportion de 38,3% ; suivie des multigeste (gestité = 4 à 6), 27,5%. Notre analyse temporelle montre une association entre l'âge et la gestité. En effet, nous observons sur la Figure n°34 que presque de 80% des femmes nées vers 1945 étaient des grandes multigestes. Aussi, la grande multigestité diminue-t-elle significativement dans le temps selon le test de Khi-carrée de Pearson ($p < 0,0001$).

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

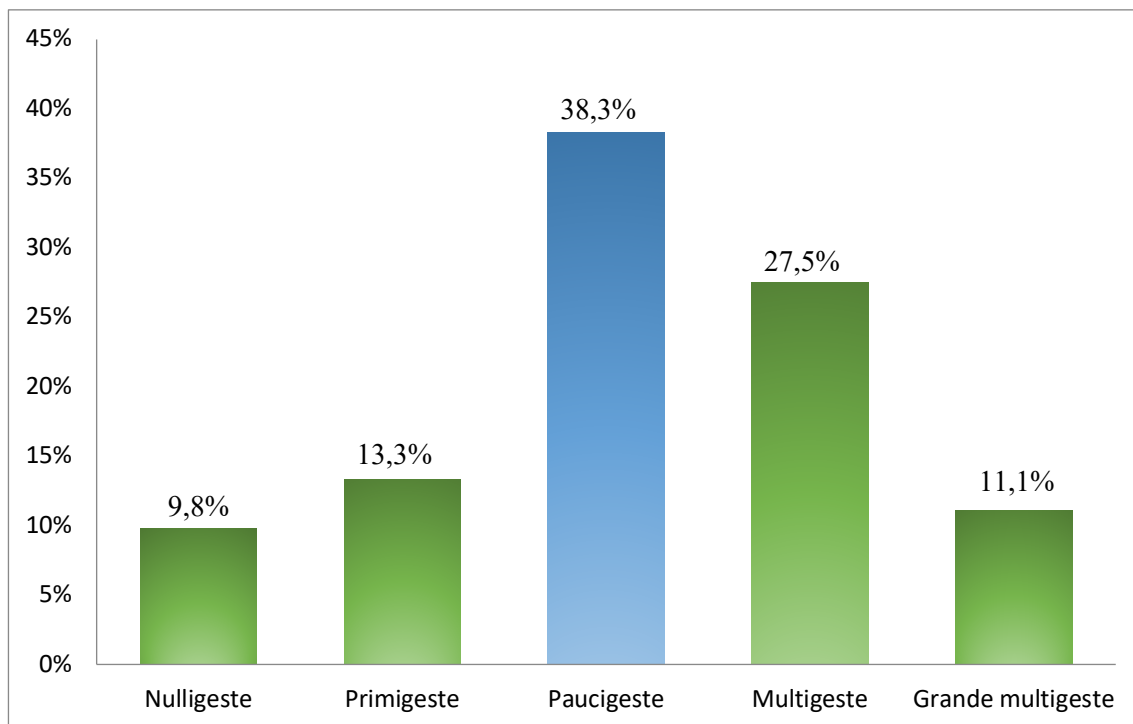


Figure 33 : Répartition des femmes selon la gestité.
*1005 valeurs manquantes.

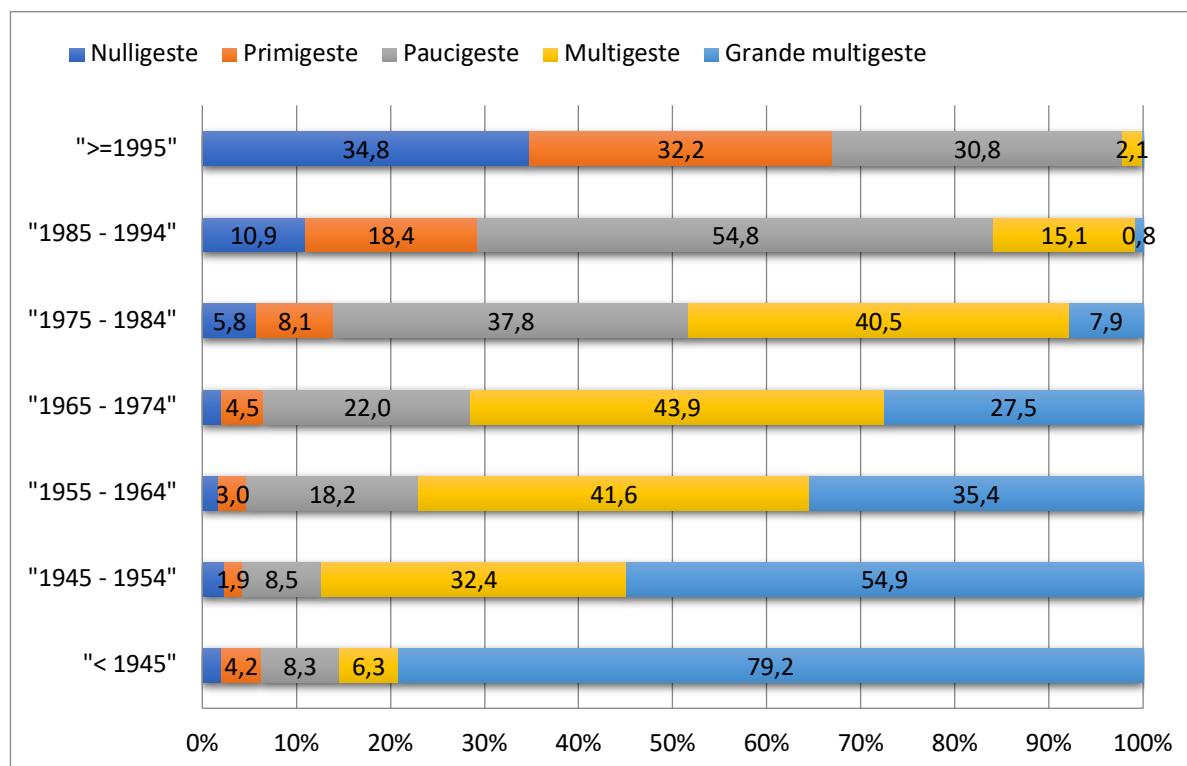


Figure 34 : Relation temporelle entre la gestité et les années de naissance.

5.3. Dépistage du cancer du col utérin :

5.3.1. Nombre annuel de femmes dépistées :

De 2010 à 2012, le nombre annuel de femmes dépistées pour le cancer du col utérin était inférieur ou égale à 241. À partir de 2013 nous avons observé une augmentation graduelle du nombre annuel de femmes dépistées jusqu'à 987 femmes en 2015. Cependant, en 2016, ce nombre annuel a été multiplié par 2 (2745 femmes) et multiplié par 4 en 2017 (4011 femmes), Figure n°35.

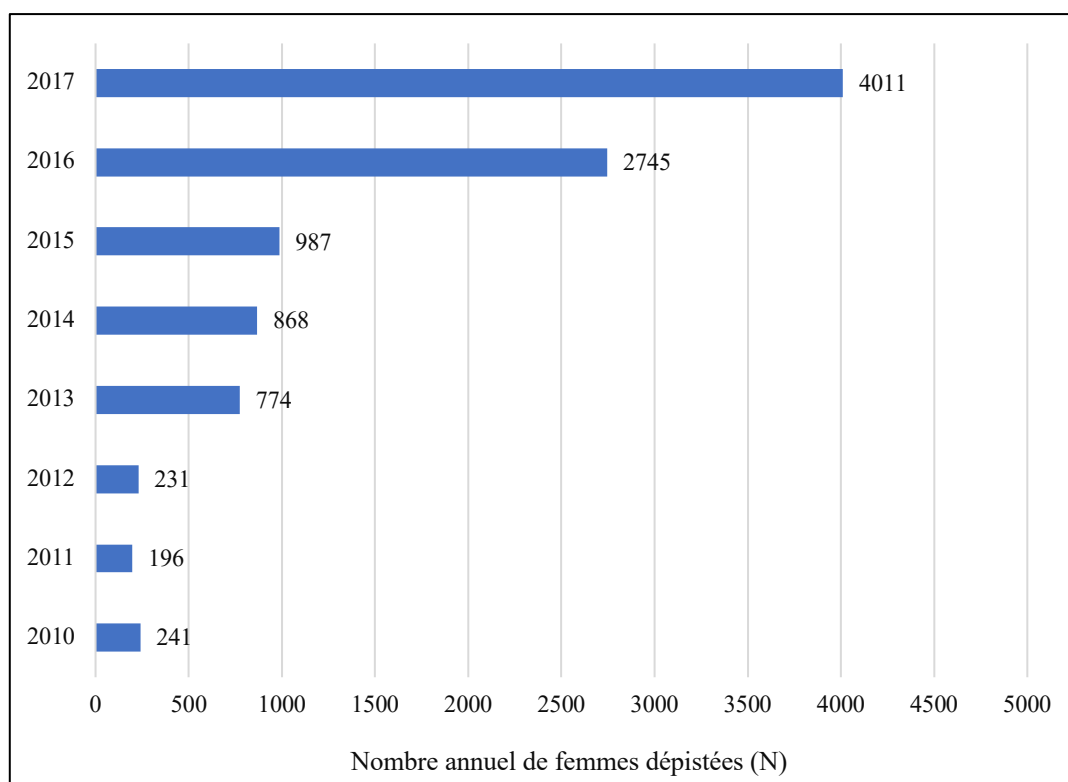


Figure 35 : Nombre annuel de femmes dépistées pour le cancer du col utérin en commune III.

5.3.2. Dépistage par IVA/IVL :

Les résultats des tests visuels sont présentés dans les Tableaux n° 2 et 3. La prévalence de test IVA positif était de 3,5% (349/10022) et celle d'IVL positif était de 3,8% (382/10021). Les cas de suspicion de cas ont 0,4% pour chacun des tests visuels utilisés.

Tableau 2 : Résultats du test IVA.

	Effectifs (N)	Fréquence (%)
Négatif	9673	96,2 %
Positif	349	3,5 %
Suspicion de cancer	59	0,6 %
Total	10 059	100 %

Tableau 3 : Résultats du test IVL.

	Effectifs (N)	Fréquence (%)
Négatif	9639	95,8%
Positif	382	3,8 %
Suspicion de cancer	37	0,4 %
Total	10 059	100 %

5.3.3. Anatomie pathologique :

La prévalence des lésions précancéreuses confirmée par l'histologie était de 1,6% et celle des lésions cancéreuses était de 0,6% (Tableau n°4).

Tableau 4 : Résultats histologiques.

Diagnostic histologique	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Normal/Lésions bénignes	9827	97,8
Atypique/CIN1/Infection à HPV	112	1,1
CIN2	38	0,4
CIN3	11	0,1
Carcinome épidermoïde	53	0,5
Adénocarcinome	8	0,1
Total	10049	100%

*11 valeurs manquantes.

5.3.4. Âge moyen selon le type de lésion :

Nous remarquons sur la Figure n°36 une augmentation exponentielle d'âge moyen des femmes avec la gravité des lésions. Il y a environ 12,5 ans entre la survenue de la CIN1 et la survenue du cancer invasif.

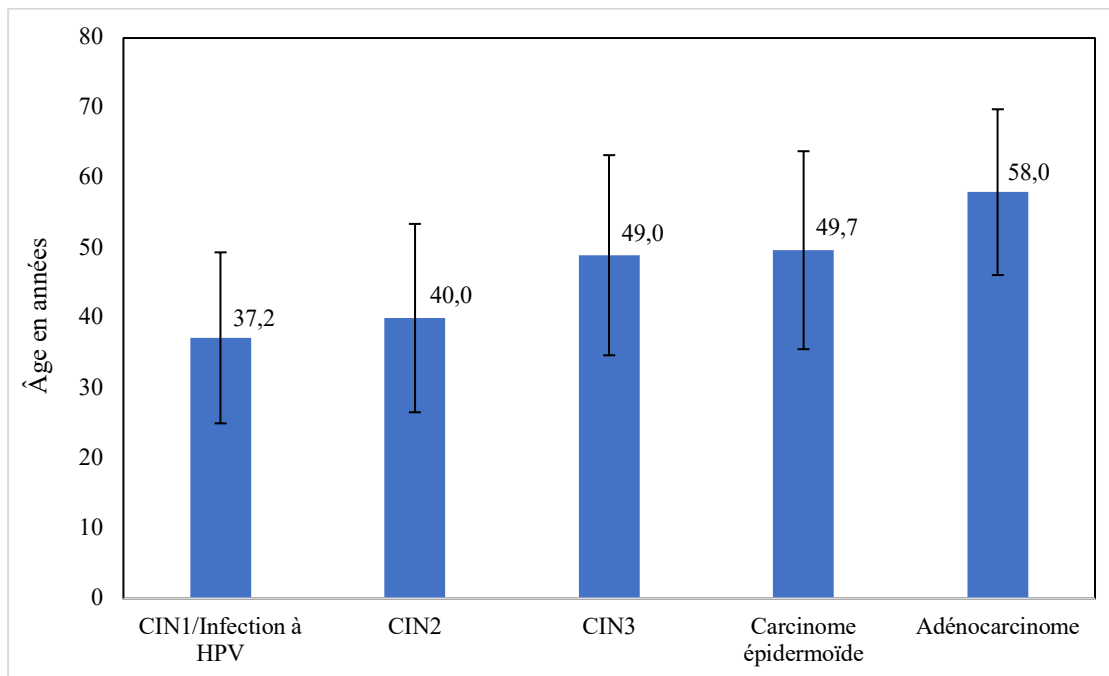


Figure 36 : Âge moyen des femmes avec lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

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

Nous observons sur la Figure n°37 que la fréquence des lésions cancéreuses augmente avec l'âge ; tandis que celle des lésions précancéreuses diminue. En effet, chez les femmes âgées 70 ans et plus, 67% avaient des lésions cancéreuses versus 6,1% chez les femmes de 20 – 29 ans. Cette tendance était statistiquement significative selon le test de tendance de Cochran-Armitage ($P < 0,0001$).

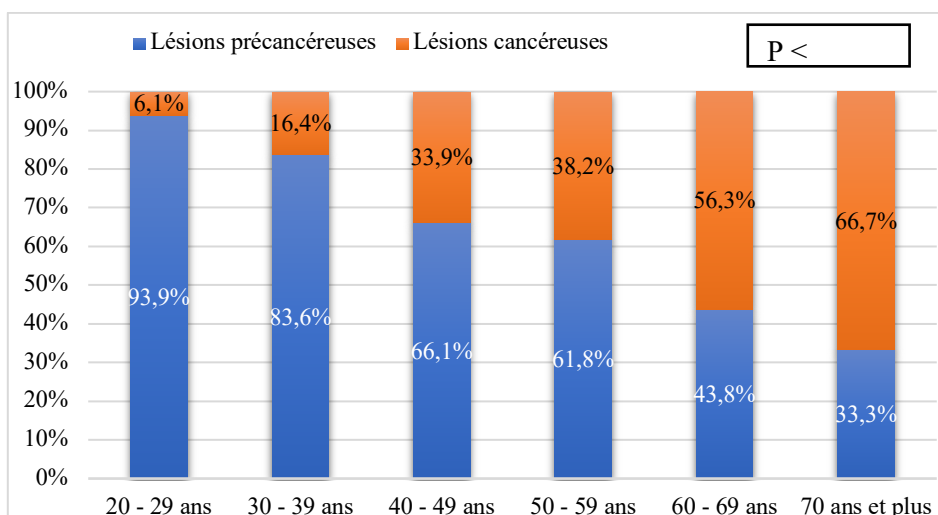


Figure 37 : Relation entre l'âge et les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

5.3.6. Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la situation matrimoniale :

La proportion des femmes avec lésions cancéreuses était plus élevée chez les femmes vivant dans un régime monogamique comparée aux femmes dans un régime polygamique ou polygamie. Sur les 106 femmes polygames qui ont bénéficié d'une biopsie, le cancer invasif a représenté 17,92% des lésions, les dysplasies de bas grade 37,73% et les dysplasies haut grade 20,75% avec un test statistiquement significatif ($X^2=67,011$; $P=0,000$), Figure n°38.

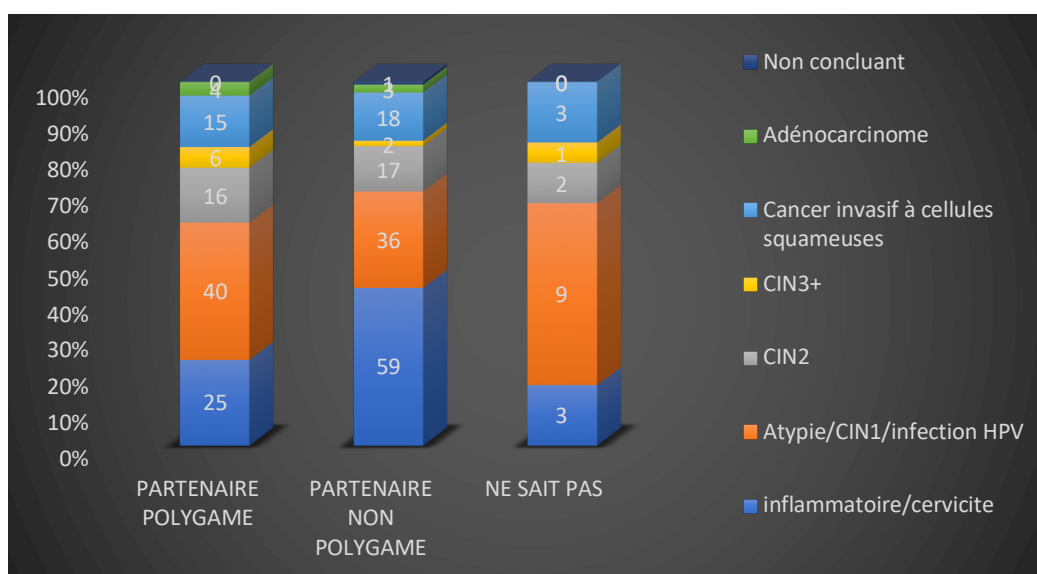


Figure 38 : Relation entre le type de régime matrimonial et la fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

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

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

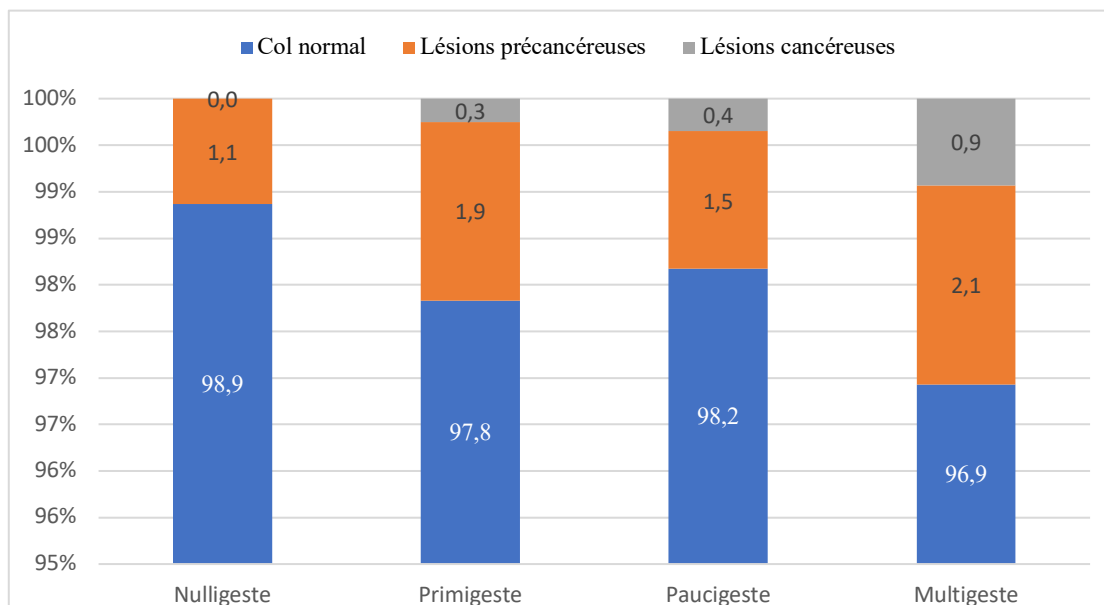


Figure 39 : Relation entre la gestité et les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

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

Sur la Figure n°40, nous observons une diminution de la prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses à partir 2013.

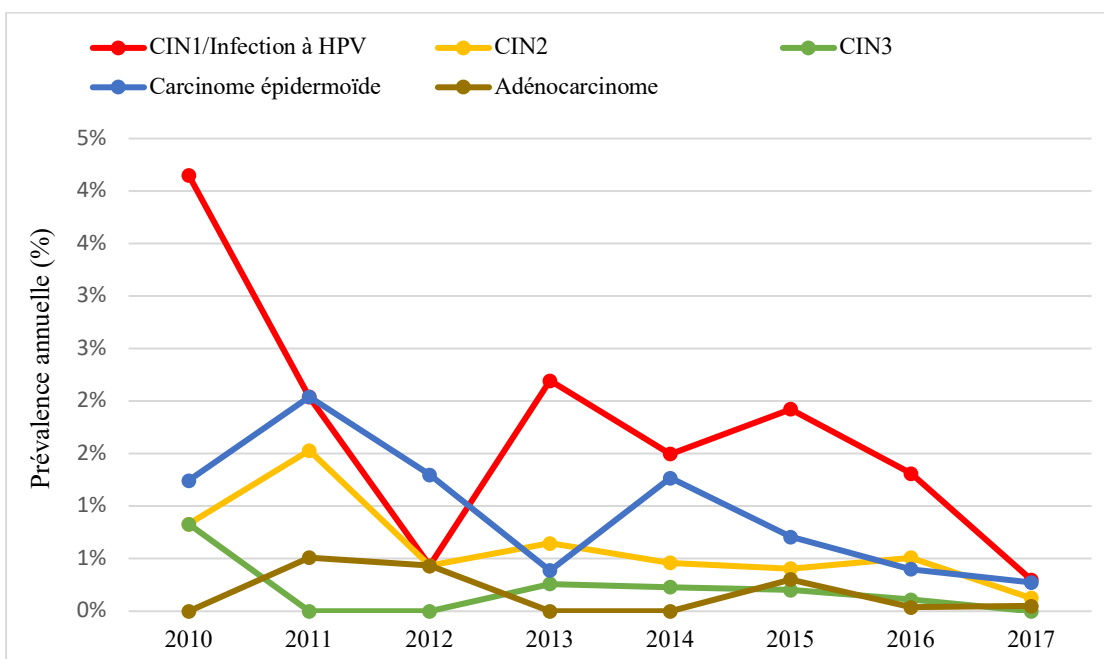


Figure 40 : Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

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

Notre analyse de régression logistique montre que l'âge était fortement associé au risque de lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Comparativement aux femmes âgées de 20 – 29 ans, le risque des lésions précancéreuses et cancéreuses était multiplié par 2 fois chez les tranches 40 – 49 ans, 50 – 59 ans. Toutefois, le risque était multiplié par 4 fois et 14 fois chez les femmes âgées entre 60 – 69 ans et les 70 ans et plus respectivement (Tableau n°5). Aucune association statistique n'a été observée entre la gestité, le régime matrimonial, l'utilisation des méthodes contraceptive et le risque de survenue de lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Par ailleurs, la grande multigestité était également associé à risque accru des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin par rapport au nulligeste (ORa = 2,14 ; IC à 95% : 1,37 – 3,36).

Tableau 5 : Facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Variables mesurées	OR_a	IC 95%	
Âge en année			
20 – 29 ans	1,00	-	
30 – 39 ans	1,2	0,8	1,7
40 – 49 ans	2,0	1,3	3,1
50 – 59 ans	2,6	1,5	4,4
60 -69 ans	4,2	2,2	8,1
70 ans et plus	14,3	6,5	31,5
Gestité			
Nulligeste	1,00	-	
Primigeste	1,7	0,8	3,5
Paucigeste	1,1	0,6	2,3
Multigeste	1,4	0,7	2,8
Grande multigeste	1,1	0,5	2,4
Régime matrimonial			
Monogamie	1,00	-	
Polygamie	1,2	0,9	1,7
Vivant seule	1,2	0,8	1,7
Utilisation de méthode contraception			
Oui	1,1	0,8	1,5
Non	1,00	-	

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

Les femmes ne présentant pas de lésions ont été rassurées et conseillées de refaire le dépistage du cancer du col utérin un an plus tard. Parmi celles ayant des lésions, 23,8% ont été rassurées et conseillées de refaire le dépistage un an plus tard (Tableau n°6). Le traitement le plus fréquemment utilisé était la cryothérapie, suivi de la RAD et la radio-chimiothérapie avec une proportion de 29,7%, 18,3% et 10,4% respectivement.

Tableau 6 : Répartition des lésions selon le mode de traitement réalisé.

Traitements effectués	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Rassurée/conseillée/	48	23,8
Cryothérapie	60	29,7
RAD	37	18,3
Électrocautérisation	2	1,0
Orienté vers Gabriel Touré	14	6,9
Hystérectomie	4	2,0
Wertheim	5	2,5
Radio-chimiothérapie	21	10,4
Soins médicaux simples	11	5,5
Total	202	100

* 20 valeurs manquantes.

❖ Traitement réalisé selon le type de lésion

Les lésions CIN1 ont été préférentiellement traitées par la cryothérapie. La RAD a été utilisée pour traiter les lésions CIN2 et CIN3. Les cas de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome ont été préférentiellement traités par la radio-chimiothérapie, tandis qu'une proportion de ces cas a pu bénéficier simplement des soins médicaux simples, Figure n°41.

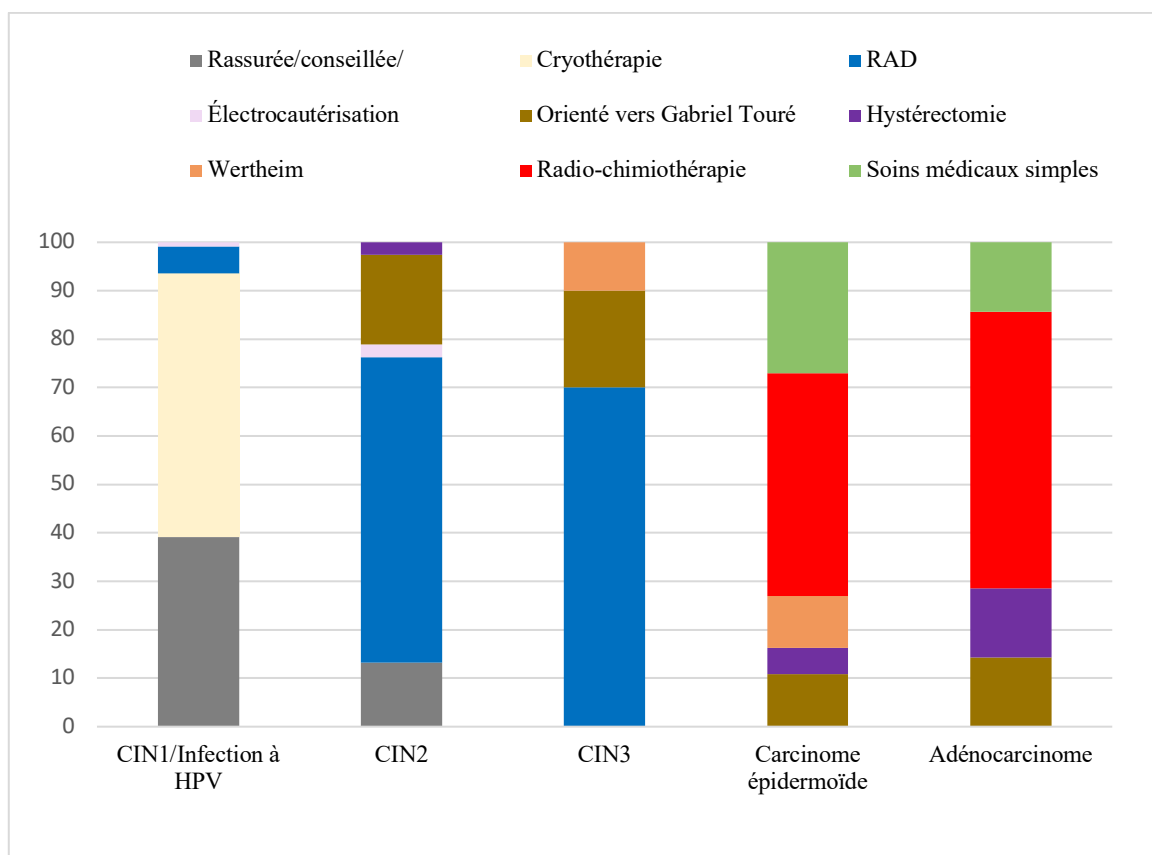


Figure 41 : Traitement des lésions précancéreuses et cancéreuses selon le type de lésion.

5.4. Couverture en dépistage du cancer du col utérin :

Le taux de couverture global en dépistage dans la commune III est de 36,2% (15080/41642). La Figure n°42 montre le taux de couverture en dépistage par tranche d'âge. Le taux de couverture était supérieur ou égal à 40% dans la tranche d'âge de 25 à 54 ans. Le taux de couverture le plus faible a été observé chez les 70 ans et plus (5,9%).

❖ Taux de couverture en dépistage par aire de santé :

Le taux en dépistage du cancer du col utérin était très variable par aire de santé. Le centre ayant la meilleure couverture était l'ASACODRAB (439%), suivi de l'ASACOKOUL-POINT (27%). Les autres centres avaient un taux de couverture en dépistage en bas de 15%, Tableau n°7.

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

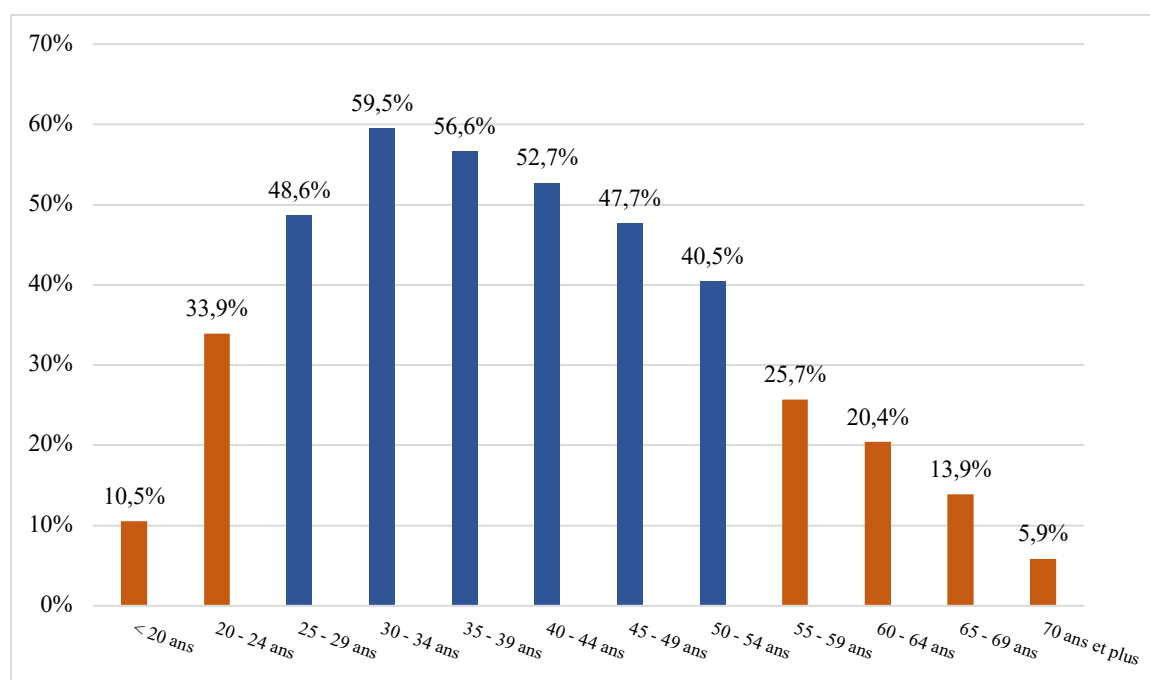


Figure 42 : Taux de couverture en dépistage du cancer du col utérin par tranche d'âge.

Tableau 7 : Couverture en dépistage du cancer du col utérin par aire de santé dans la commune III du District de Bamako.

Aire de santé	Nombre des femmes dépistées par aire de santé	Nombre total des femmes par aire de santé	Taux de couverture en dépistage (%)
ASACOTOM	1268	7590	16,7%
ASACODES	1572	9528	16,5%
ASCOM	2259	21475	10,5%
ASACOKOUL-POINT	3751	13876	27,0%
ASACOOB	809	7680	10,5%
ASACOBAKON	2117	14242	14,9%
ASACODRAB	2436	554	439,7%
ASACODAR	865	5913	14,6%

6. DISCUSSION

Notre étude transversale a porté sur les données du dépistage du cancer du col utérin chez les femmes provenant de la commune III du District de Bamako. Nos principaux résultats montrent : (1) une faible couverture en dépistage chez les femmes de 65 ans et plus ; (2) une prévalence modérée des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus de même qu'une diminution de la prévalence annuelle de ces lésions à partir de 2013 ; (3) un jeune âge moyen au moment du diagnostic du cancer du col utérin; (4) un facteur de risque dominé principalement par l'âge.

Malgré le faible taux de couverture en dépistage du cancer du col utérin, nous avons trouvé une prévalence modérée des lésions précancéreuses et cancéreuses de même qu'une diminution annuelle de la prévalence de ces lésions. Ces résultats pourraient être dû à l'impact des programmes de dépistage et de la campagne de dépistage gratuit « weekend70 ».

Dans notre étude l'âge médian des femmes dépistées était de 32 ans avec des extrêmes de 15 et 95 ans ; la tranche d'âge de 25-34 ans était la plus représentée avec 35,9%. Nos résultats diffèrent de ceux de Megavand et al en 1996 en Afrique du sud qui ont trouvé des extrêmes allant de 20 et 83 ans [1].

Nos travaux ont montré que les multigestes constituent 27,5% des femmes dépistées ; notre résultat est inférieur à celui de Diallo D qui a trouvé 42% [224] et nettement supérieur à celui de Koné G qui a trouvé 15,6% [225]

La notion de contraception a été trouvée dans 35% des cas. Ce résultat est inférieur de celui de Koné G : 49,2% [225]; et proche de celui de Diallo D : 36,6% [224]. La contraception n'intervient pas directement dans la genèse du cancer du col de l'utérus. Mais elle favorise les rapports sexuels fréquents, surtout s'ils ne sont pas protégés, ils exposent aux microtraumatismes, favorisant la transmission des virus (HPV16 et HPV18) [224].

L'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA) a permis de détecter 3,5% de zone acidophile et 0,6% de suspicion de cancer. Ces taux sont supérieurs à ceux de Koné G qui a trouvé 2,1% de positivité et 0,9% de suspicions de cancer [225].

L'inspection visuelle au lugol (IVL) a décelé 3,8% de zone iodo négative et 0,4% de suspicion de cancer. Ces taux sont supérieurs à ceux de Koné G qui trouve 1,9% de positivité et 0,9% de suspicions de cancer [225].

En effet, le dépistage permet la détection et le traitement précoce des lésions précancéreuses [226, 227]. La période d'incubation entre les infections à HPV et le cancer du col de l'utérus est de 10 à 20 ans, ce qui offre de nombreuses possibilités de dépistage, de suivi et de traitement avant l'évolution de la maladie. La campagne améliore la connaissance de la maladie, ce qui pourrait par conséquent améliorer l'adhésion au dépistage et par le même biais réduire l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Ceci suggère que la prévention secondaire demeure efficace pour réduire l'incidence du cancer en offrant le dépistage au moins une fois au cours de la vie.

Dans notre étude, l'âge moyen au moment du diagnostic du cancer était de 50 ans. Cet âge est plus faible comparé à celui rapporté dans la littérature africaine qui varie entre 48 ans à 55 ans [228]. Ce résultat peut s'expliquer par l'âge précoce au 1^{er} mariage qui est une pratique courante au Mali. Enfin, l'âge était le principal facteur de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus probablement due à la persistance des HPV dans le temps et à la multigestité fréquente chez ces femmes.

Conclusion :

Nos résultats montrent une faible couverture en dépistage chez les femmes de 60 ans et plus. Ces dernières étaient également les plus touchées par le cancer. Par ailleurs, malgré la faible couverture en dépistage dans certains groupes d'âge, nous avons observé une diminution de la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses au fil du temps.

7. RECOMMANDATIONS

-
-
- **Aux autorités politico administratives et sanitaires :**
 - ⇒ Renforcer et étendre le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus à l'ensemble du pays ;
 - ⇒ Former le personnel médical et paramédical notamment les infirmières obstétriciennes en dépistage ;
 - ⇒ Équiper et doter les laboratoires de biologie et d'anatomopathologie en matériel et en personnels qualifiés ;
 - ⇒ Renforcer et étendre les mesures d'information, d'éducation et de sensibilisation des différentes populations sur les avantages du dépistage des cancers gynécologiques dans le cadre de la communication pour le changement de comportement ;
 - ⇒ Rendre disponible le matériel de dépistage (Gaz, Lugol et Acide acétique) ;
 - ⇒ Intégrer les données du registre des cancers aux données du système national d'information sanitaire (SIS) ;
 - ⇒ Promouvoir et soutenir les activités de campagnes de dépistages du cancer du col.
 - **Aux ONG et à l'association de lutte contre le cancer**
 - ⇒ Sensibiliser la population sur la pratique du dépistage, du traitement et du suivi correct des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ;
 - ⇒ Organiser plusieurs campagnes de dépistage de masse du cancer du col de l'utérus ;
 - ⇒ Contribuer à l'introduction des vaccins anti VPH dans la prévention primaire du cancer du col utérin.
 - **Aux prestataires de services de dépistage**
 - ⇒ Assurer la formation du personnel de sante au dépistage et au diagnostic des lésions précancéreuses ou du cancer débutant du col de l'utérus ;
 - ⇒ Faire le dépistage systématique du cancer du col utérin chez toutes les femmes ayant des rapports sexuels réguliers et traiter immédiatement tous les cas positifs ;
 - ⇒ Mettre en place un protocole de suivi liant le dépistage, diagnostic (s'il est utilisé), le traitement et la surveillance des femmes traitées ;
 - ⇒ Introduire le dépistage du cancer du col utérin par les méthodes visuelles dans les activités de routine du personnel de santé à tous les niveaux et l'associer aux

programmes en charge de la maternelle tels que ceux sur les infections sexuellement transmises, le VIH/Sida etc. ;

- ⇒ Veiller à la bonne tenue des supports ;
- ⇒ S'aider des technologies numériques pour faciliter les procédures de dépistage ;
- ⇒ Assurer le plaidoyer auprès des autorités nationales, des donateurs et de tous les partenaires pour la mobilisation et l'allocation de ressources dans le cadre de la lutte contre le cancer.

- **Aux femmes**

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

8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Megevand E, Denny L, Dehaeck K, et al. Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening. *Obstet Gynecol.* 1996;88(3):383-6.
2. 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.
3. Sherris J, Wittet S, Kleine A, et al. Evidence-based, alternative cervical cancer screening approaches in low-resource settings. *Int Perspect Sex Reprod Health.* 2009;35(3):147-54.
4. Hatch KD. Handbook of colposcopy: diagnosis and treatment of lower genital tract neoplasia and HPV infections. *Boston, MA: Little Brown.* 1989.
5. Berek J, Novak E. Berek and Novak's gynecology. Philadelphia LWW, editor2012.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 11/12/2015. .
7. Almonte M, Murillo R, Sanchez GI, et al. [New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America]. *Salud Publica Mex.* 2010;52(6):544-59.
8. zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, et al. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer.* 1974;13(5):650-6.
9. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine.* 2005;23(17-18):2388-94.
10. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324(1):17-27.
11. 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.
12. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer.* 2012;131(10):2349-59.

13. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(12):958-64.
14. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, . IARC Inc. ; 2007.
15. Castellsague X, Ghaffari A, Daniel RW, et al. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis.* 1997;176(2):353-61.
16. Franco EL, Villa LL, Ruiz A, et al. Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. *J Infect Dis.* 1995;172(3):756-63.
17. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32 Suppl 1:S16-24.
18. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, et al. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol.* 2006;163(6):534-43.
19. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA.* 2001;285(23):2995-3002.
20. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(6):888-94.
21. Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis.* 2001;184(12):1508-17.
22. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003(31):14-9.
23. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002;346(15):1105-12.
24. Baken LA, Koutsky LA, Kuypers J, et al. Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and type-specific concordance. *J Infect Dis.* 1995;171(2):429-32.

25. Shah K, Kashima H, Polk BF, et al. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol.* 1986;68(6):795-9.
26. Rousseau MC, Franco EL, Villa LL, et al. A cumulative case-control study of risk factor profiles for oncogenic and nononcogenic cervical human papillomavirus infections. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(5):469-76.
27. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370(9590):890-907.
28. Vuyst H, Ndirangu G, Moodley M, et al. Prevalence of human papillomavirus in women with invasive cervical carcinoma by HIV status in Kenya and South Africa. *Int J Cancer* 2012;131(4)::949–55. .
29. Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009;4(1):52-6.
30. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
31. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis.* 1994;169(2):235-40.
32. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis.* 1999;180(5):1415-23.
33. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(6):485-90.
34. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis.* 1995;171(4):1026-30.
35. Ho GY, Burk RD, Klein S, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(18):1365-71.
36. Schiffman M, Rodriguez AC, Chen Z, et al. A population-based prospective study of carcinogenic human papillomavirus variant lineages, viral persistence, and cervical neoplasia. *Cancer Res.* 2010;70(8):3159-69.
37. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet.* 1999;354(9172):20-5.

38. Richart RM. A theory of cervical carcinogenesis. *Obstet Gynecol Surv.* 1969;24(7 Pt 2):874-9.
39. Cuzick J, Szarewski A, Terry G, et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet.* 1995;345(8964):1533-6.
40. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med.* 1992;327(18):1272-8.
41. Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003(31):35-40.
42. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 1:S16-22.
43. Sichero L, Ferreira S, Trottier H, et al. High grade cervical lesions are caused preferentially by non-European variants of HPVs 16 and 18. *Int J Cancer.* 2007;120(8):1763-8.
44. Schlecht NF, Trevisan A, Duarte-Franco E, et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2003;103(4):519-24.
45. Apple RJ, Erlich HA, Klitz W, et al. HLA DR-DQ associations with cervical carcinoma show papillomavirus-type specificity. *Nat Genet.* 1994;6(2):157-62.
46. Maciag PC, Schlecht NF, Souza PS, et al. Major histocompatibility complex class II polymorphisms and risk of cervical cancer and human papillomavirus infection in Brazilian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(11):1183-91.
47. de Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer.* 2003;103(6):705-8.
48. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789-99.
49. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(11):796-802.
50. Smith JS, Melendy A, Rana RK, et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health.* 2008;43(4 Suppl):S5-25, S e1-41.

51. Thomas JO, Herrero R, Omigbodun AA, et al. Prevalence of papillomavirus infection in women in Ibadan, Nigeria: a population-based study. *Br J Cancer*. 2004;90(3):638-45.
52. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191(11):1796-807.
53. van der Marel J, Quint WG, Schiffman M, et al. Molecular mapping of high-grade cervical intraepithelial neoplasia shows etiological dominance of HPV16. *Int J Cancer*. 2012;131(6):E946-53.
54. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA*. 1991;265(4):472-7.
55. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, et al. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med*. 2011;53 Suppl 1:S12-21.
56. Bosch FX, Munoz N, de Sanjose S, et al. Importance of human papillomavirus endemicity in the incidence of cervical cancer: an extension of the hypothesis on sexual behavior. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3(5):375-9.
57. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol*. 1998;51(2):96-103.
58. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(10):1266-97.
59. Stoler M, Bergeron C, Cogan T, et al. Squamous cell tumours and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH, editors. WHO classification of tumours of female reproductive organs. . IARC; 2014.
60. Color Atlas of Female Genital Tract Pathology. Copyright Information Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2019 Online ISBN978-981-13-1029-4.
61. Malpica A, Deavers MT, Euscher E. Squamous lesions of uterine cervix. In: Biopsy interpretation of the uterine cervix and corpus. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

62. Kurman R, Ronett B, Sherman M, et al. Tumor of cervix, vagina and vulva. . DC: American Registry of Pathology in collaboration with de Armen Forces Institute of Pathology; Washington, ; 2010.
63. Stoler M. The pathology of cervical neoplasia. New York: Kluwer Academic Publishers; 2004.
64. Grayson W, Cooper K. A reappraisal of "basaloid carcinoma" of the cervix, and the differential diagnosis of basaloid cervical neoplasms. *Adv Anat Pathol*. 2002;9(5):290-300.
65. Kurman RJ, Toki T, Schiffman MH. Basaloid and warty carcinomas of the vulva. Distinctive types of squamous cell carcinoma frequently associated with human papillomaviruses. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(2):133-45.
66. Brinck U, Jakob C, Bau O, et al. Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of three cases and a review of its classification. *Int J Gynecol Pathol*. 2000;19(3):231-5.
67. Albores-Saavedra J, Young RH. Transitional cell neoplasms (carcinomas and inverted papillomas) of the uterine cervix. A report of five cases. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(10):1138-45.
68. Martorell MA, Julian JM, Calabuig C, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(12):1501-5.
69. Wilbur D, Colgan T, Ferenczy A, et al. Glandular tumors and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH, editors. WHO classification of tumours of female reproductive organs. . IARC; 2014.
70. Szarewski A. Prophylactic HPV vaccines. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(3):165-9.
71. Duarte-Franco E, Franco EL. Cancer of the Uterine Cervix. *BMC Womens Health*. 2004;4 Suppl 1:S13.
72. CDC. . Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189893>. 2011.
73. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928-43.
74. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year

- end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):89-99.
75. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease C, et al. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-12):1-110.
76. WH. O. Cancer prevention (Chap. 16). In: Dos Santos Silva I, editor. *Cancer epidemiology.* . Lyon: IARC Nonserial Publication;; 1999.
77. 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.
78. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland with an example on implementing alternative screening methods. *Coll Antropol.* 2007;31 Suppl 2:17-22.
79. de Kok IM, van der Aa MA, van Ballegooijen M, et al. Trends in cervical cancer in the Netherlands until 2007: has the bottom been reached? *Int J Cancer.* 2011;128(9):2174-81.
80. Lynge E, Clausen LB, Guignard R, et al. What happens when organization of cervical cancer screening is delayed or stopped? *J Med Screen.* 2006;13(1):41-6.
81. Franco E, Duarte-Franco E, Frenzy A. Early detection of cervical cancer with visual inspection methods. . *Salud Publica Mex* 2003;45(Supp 3)::S5367–75.
82. Arrossi S, Paolino M, Sankaranarayanan R. Challenges faced by cervical cancer prevention programs in developing countries: a situational analysis of program organization in Argentina. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;28(4):249-57.
83. Ditzian LR, David-West G, Maza M, et al. Cervical cancer screening in low- and middle-income countries. *Mt Sinai J Med.* 2011;78(3):319-26.
84. Perkins RB, Langrish SM, Stern LJ, et al. Impact of patient adherence and test performance on the cost-effectiveness of cervical cancer screening in developing countries: the case of Honduras. *Womens Health Issues.* 2010;20(1):35-42.
85. Sepulveda C, Prado R. Effective cervical cytology screening programmes in middle-income countries: the Chilean experience. *Cancer Detect Prev.* 2005;29(5):405-11.
86. Yabroff KR, Washington KS, Leader A, et al. Is the promise of cancer-screening programs being compromised? Quality of follow-up care after abnormal screening results. *Med Care Res Rev.* 2003;60(3):294-331.

87. Yabroff KR, Kerner JF, Mandelblatt JS. Effectiveness of interventions to improve follow-up after abnormal cervical cancer screening. *Prev Med.* 2000;31(4):429-39.
88. Kelly AW, Fores Chacori M, Wollan PC, et al. A program to increase breast and cervical cancer screening for Cambodian women in a midwestern community. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(5):437-44.
89. Pearlman DN, Clark MA, Rakowski W, et al. Screening for breast and cervical cancers: the importance of knowledge and perceived cancer survivability. *Women Health.* 1999;28(4):93-112.
90. Gupta A, Kumar A, Stewart DE. Cervical cancer screening among South Asian women in Canada: the role of education and acculturation. *Health Care Women Int.* 2002;23(2):123-34.
91. Francis SA, Nelson J, Liverpool J, et al. Examining attitudes and knowledge about HPV and cervical cancer risk among female clinic attendees in Johannesburg, South Africa. *Vaccine.* 2010;28(50):8026-32.
92. Idestrom M, Milsom I, Andersson-Ellstrom A. Knowledge and attitudes about the Papsmear screening program: a population-based study of women aged 20-59 years. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(10):962-7.
93. Waller J, McCaffery K, Wardle J. Beliefs about the risk factors for cervical cancer in a British population sample. *Prev Med.* 2004;38(6):745-53.
94. Yucel U, Ceber E, Ozenturk G. Efficacy of a training course given by midwives concerning cervical cancer risk factors and prevention. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(3):437-42.
95. Waller J, McCaffery K, Forrest S, et al. Awareness of human papillomavirus among women attending a well woman clinic. *Sex Transm Infect.* 2003;79(4):320-2.
96. Lambert EC. College students' knowledge of human papillomavirus and effectiveness of a brief educational intervention. *J Am Board Fam Pract.* 2001;14(3):178-83.
97. Ramirez JE, Ramos DM, Clayton L, et al. Genital human papillomavirus infections: knowledge, perception of risk, and actual risk in a nonclinic population of young women. *J Womens Health.* 1997;6(1):113-21.
98. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med.* 2008;5(6):e132.
99. Gage JC, Ferreccio C, Gonzales M, et al. Follow-up care of women with an abnormal cytology in a low-resource setting. *Cancer Detect Prev.* 2003;27(6):466-71.

100. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study. *J Med Screen*. 2005;12(3):142-9.
101. Goldhaber-Fiebert JD, Goldie SJ. Estimating the cost of cervical cancer screening in five developing countries. *Cost Eff Resour Alloc*. 2006;4:13.
102. Murillo R, Almonte M, Pereira A, et al. Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 11:L37-48.
103. Huchko MJ, Bukusi EA, Cohen CR. Building capacity for cervical cancer screening in outpatient HIV clinics in the Nyanza province of western Kenya. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;114(2):106-10.
104. Chirenje ZM, Rusakaniko S, Akino V, et al. A randomised clinical trial of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol*. 2001;21(6):617-21.
105. Howe S, Vargas D, Granada D, et al. Cervical cancer prevention in remote rural Nicaragua: a program evaluation. *Gynecol Oncol* 2005;99 Suppl 3:232-5. .
106. Pfaendler K, Mwanahamuntu M, Sahasrabuddhe V, et al. Management of cryotherapy-ineligible women in a "screen-and-treat" cervical cancer prevention program targeting HIV-infected women in Zambia: lessons from the field. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):402-7.
107. Mwanahamuntu MH, Sahasrabuddhe VV, Pfaendler KS, et al. Implementation of 'see-and-treat' cervical cancer prevention services linked to HIV care in Zambia. *AIDS*. 2009;23(6):N1-5.
108. Parham GP, Mwanahamuntu MH, Pfaendler KS, et al. eC3--a modern telecommunications matrix for cervical cancer prevention in Zambia. *J Low Genit Tract Dis*. 2010;14(3):167-73.
109. Choconta-Piraquive L, Alvis-Guzman N, HozRestrepo F. How protective is cervical cancer screening against cervical cancer mortality in developing countries? The Colombian case. *BMC Health Serv Res*. 2011;10(270):1-6. .
110. Marcus AC, Crane LA, Kaplan CP, et al. Improving adherence to screening follow-up among women with abnormal Pap smears: results from a large clinic-based trial of three intervention strategies. *Med Care*. 1992;30(3):216-30.
111. Carmichael M. Not just an illness of the rich. *Scientific America*. March 2011. .66-70.

112. Engelstad LP, Stewart S, Otero-Sabogal R, et al. The effectiveness of a community outreach intervention to improve follow-up among underserved women at highest risk for cervical cancer. *Prev Med.* 2005;41(3-4):741-8.
113. IARC. Handbook of cancer prevention, Cervix cancer screening,. Lyon: IARC; ; 2005.
114. Park D, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002.: CA Cancer J Clin; 2005.
115. ACCP. Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs. A manual for managers. <http://whqlibdoc.who.int/paho/2004/a92126.pdf> 2004.
116. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287(16):2114-9.
117. 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.
118. Andrae B, Kemetli L, Sparen P, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(9):622-9.
119. programmes. IWGoeoccs. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies.: *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986.
120. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Coordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer.* 1996;73(8):1001-5.
121. Nieminen P, Kallio M, Anttila A, et al. Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: A case-control study. *Int J Cancer.* 1999;83(1):55-8.
122. Decker K, Demers A, Chateau D, et al. Papanicolaou test utilization and frequency of screening opportunities among women diagnosed with cervical cancer. *Open Med.* 2009;3(3):e140-7.
123. Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruiz PA, et al. Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol.* 1998;27(3):370-6.
124. Hoffman M, Cooper D, Carrara H, et al. Limited Pap screening associated with reduced risk of cervical cancer in South Africa. *Int J Epidemiol.* 2003;32(4):573-7.
125. Jiménez P, Thomas D. Has the use of pap smears reduced the risk of invasive cervical cancer in Guadalajara, Mexico. *Int J Cancer* 1999;82(6)::804–9. .

126. Makino H, Sato S, Yajima A, et al. Evaluation of the effectiveness of cervical cancer screening: a case-control study in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med*. 1995;175(3):171-8.
127. Talbott E, Norman S, Kuller L, et al. Refining preventive strategies for invasive cervical cancer: a populationbased case-control study. *J Womens Health (Larchmt)* 1995;4(4):387-95.
128. Aristizabal N, Cuello C, Correa P, et al. The impact of vaginal cytology on cervical cancer risks in Cali, Colombia. *Int J Cancer*. 1984;34(1):5-9.
129. Berrino F, Gatta G, d'Alto M, et al. Efficacy of screening in preventing invasive cervical cancer: a case-control study in Milan, Italy. *IARC Sci Publ*. 1986(76):111-23.
130. Clarke EA, Anderson TW. Does screening by "Pap" smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet*. 1979;2(8132):1-4.
131. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, et al. Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study. *Int J Epidemiol*. 1992;21(6):1050-6.
132. Parkin D. Screening for cervix cancer in developing countries. . ambridge: Cambridge University Press; ; C1991.
133. Sasieni P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ*. 1999;318(7193):1244-5.
134. van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JW, et al. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer*. 2008;122(8):1854-8.
135. Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, et al. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer*. 2005;92(9):1800-2.
136. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995;141(7):680-9.
137. 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.
138. Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2007;45(2-3):93-106.

139. Blumenthal PD, Gaffikin L, Deganus S, et al. Cervical cancer prevention: safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach in Accra, Ghana. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):407 e1-8; discussion e8-9.
140. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/71-7.
141. Huong DB, Phuong NK, Bales S, et al. Rural health care in Vietnam and China: conflict between market reforms and social need. *Int J Health Serv.* 2007;37(3):555-72.
142. McIntyre D, Thiede M, Dahlgren G, et al. What are the economic consequences for households of illness and of paying for health care in low- and middle-income country contexts? *Soc Sci Med.* 2006;62(4):858-65.
143. Houts PS, Lipton A, Harvey HA, et al. Nonmedical costs to patients and their families associated with outpatient chemotherapy. *Cancer.* 1984;53(11):2388-92.
144. Stommel M, Given CW, Given BA. The cost of cancer home care to families. *Cancer.* 1993;71(5):1867-74.
145. Ohaeri JU, Campbell OB, Ilesanmi AO, et al. The psychosocial burden of caring for some Nigerian women with breast cancer and cervical cancer. *Soc Sci Med.* 1999;49(11):1541-9.
146. Micheli A, Sanz N, Mwangi-Powell F, et al. International collaborations in cancer control and the Third International Cancer Control Congress. *Tumori.* 2009;95(5):579-96.
147. Megevand E, Van Wyk W, Knight B, et al. Can cervical cancer be prevented by a see, screen, and treat program? A pilot study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(3):923-8.
148. Project. UoZJCC. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. *Lancet.* 1999;353(9156)::869-73. .
149. Sankaranarayanan R, Esmey PO, Rajkumar R, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2007;370(9585):398-406.
150. Sangwa-Lugoma G, Mahmud S, Nasr SH, et al. Visual inspection as a cervical cancer screening method in a primary health care setting in Africa. *Int J Cancer.* 2006;119(6):1389-95.
151. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer.* 2008;123(1):153-60.

152. Reeler A, Qiao Y, Dare L, et al. Women's cancers in developing countries: from research to an integrated health systems approach. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10(3):519-26.
153. Quinley KE, Gormley RH, Ratcliffe SJ, et al. Use of mobile telemedicine for cervical cancer screening. *J Telemed Telecare*. 2011;17(4):203-9.
154. Ngan H, Garland S, Bhatla N, et al. Asia Oceania Guidelines for the implementation of programs for cervical cancer prevention and control. . *J Cancer Epidemiol*. 2011.
155. Gaffikin L, Blumenthal P, Emmerson M, et al. Safety, acceptability and feasibility of a single-visit approach to cervical-cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project. *Lancet*. 2003;361(9360):814–20. .
156. FIGO. Global Guidance for Cervical Cancer Prevention and Control. http://www.who.org/files/figo-corp/English_version.pdf 2009.
157. Sankaranarayanan R, Black RJ, Swaminathan R, et al. An overview of cancer survival in developing countries. *IARC Sci Publ*. 1998(145):135-73.
158. Denny L. The prevention of cervical cancer in developing countries. *BJOG*. 2005;112(9):1204-12.
159. Sankarnarayanan R, Basu P, Wesley R, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: results from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer* 2004;110: 907Y13. .
160. Safaeian M, Solomon D, Castle PE. Cervical cancer prevention--cervical screening: science in evolution. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(4):739-60, ix.
161. WHO. New options for cervical cancer screening and treatment in low-resource settings.: World Health Organization;Geneva: ; 2010.
162. Jeronim J, Sciffman M. Colposcopy at a crossroads. . *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:349–53. .
163. Promotion. WDoRHaRaDoCDaH. Comprehensive cervical cancer control. . WHO; ; 2006.
164. Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer*. 2007;121(4):796-802.
165. Sellors JW, Jeronimo J, Sankaranarayanan R, et al. Assessment of the cervix after acetic acid wash: inter-rater agreement using photographs. *Obstet Gynecol*. 2002;99(4):635-40.

166. Sherigar B, Dalal A, Durdi G, et al. Cervical cancer screening by visual inspection with acetic acid - interobserver variability between nurse and physician. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(2):323-6.
167. Wright TC, Jr., Denny L, Kuhn L, et al. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA.* 2000;283(1):81-6.
168. Park IU, Diaz ML, Bowey C, et al. Cervical cancer prevention in the developing world. *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11(4):273.
169. 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.
170. Mitra I, Mishra GA, Singh S, et al. A cluster randomized, controlled trial of breast and cervix cancer screening in Mumbai, India: methodology and interim results after three rounds of screening. *Int J Cancer.* 2010;126(4):976-84.
171. Velazquez-Hernandez N, Sanchez-Anguiano LF, Lares-Bayona EF, et al. [Comparison of the diagnostic utility from visual inspection with acetic acid and cervical cytology]. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(5):261-7.
172. Denny L, Kuhn L, Hu CC, et al. Human papillomavirus-based cervical cancer prevention: long-term results of a randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(20):1557-67.
173. Dinshaw K, Mishra G, Shastri S, et al. Determinants of compliance in a cluster randomised controlled trial on screening of breast and cervix cancer in Mumbai, India. 1. Compliance to screening. *Oncology.* 2007;73(3-4):145-53.
174. Doh AS, Nkele NN, Achu P, et al. Visual inspection with acetic acid and cytology as screening methods for cervical lesions in Cameroon. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89(2):167-73.
175. Jamshida R, Blumenthal P. Digital assessment of the reproductive tract (DART). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 37:S171-3.
176. Cremer M, Jamshidi RM, Muderspach L, et al. Digital camera assessment for detection of cervical intraepithelial neoplasia in rural El Salvador. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;91(1):42-6.
177. Sellors JW, Winkler JL, Kreysar DF. Illumination, optics, and clinical performance of a hand-held magnified visual inspection device (AviScope): a comparison with colposcopy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37 Suppl 3:S160-6.

178. Robyler D, Park S, Adewole I, et al. Objective screening for cervical cancer in developing nations: lessons from Nigeria. . *Gynecol Oncol.* 2007;107(1 Suppl 1)::S94–7. .
179. Dondog B, Clifford GM, Vaccarella S, et al. Human papillomavirus infection in Ulaanbaatar, Mongolia: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(7):1731-8.
180. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ.* 2010;340:c1804.
181. 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.
182. Grce M. Primary and secondary prevention of cervical cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009;9(8):851-7.
183. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet.* 2007;370(9601):1764-72.
184. Longatto-Filho A, Erzen M, Branca M, et al. Human papillomavirus testing as an optional screening tool in low-resource settings of Latin America: experience from the Latin American Screening study. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(3):955-62.
185. Encyclopaedia. WtF. Developing countries<>, last modified 30 Mar 2012. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Developing_country . [
186. Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol.* 2008;9(10):929-36.
187. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, et al. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer.* 2009;45(15):2640-8.
188. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(1):46-52.

189. Olgilvie G, Patrick D, Schulzer M, et al. Diagnostic accuracy of self collected vaginal specimens for human papillomavirus compared to clinician collected human papillomavirus specimens: a meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2005;81(3):207–12. .
190. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2158-68.
191. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/78-89.
192. Salmeron J, Lazcano-Ponce E, Lorincz A, et al. Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. *Cancer Causes Control.* 2003;14(6):505-12.
193. Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB, et al. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ.* 2000;163(5):513-8.
194. Nobbenhui M, Helmerhorst T, van den Bruie A, et al. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. . *J Clin Pathol.* 2002;55:435–9. .
195. Longatto-Filho A, Roteli-Martins C, Hammes L, et al. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing as cervical cancer screening option. Experience from the LAMS study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29(4):327-32.
196. Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, et al. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):530-5.
197. Pengsaa P, Sriamporn S, Kritpetcharat O, et al. A comparison of cytology with Pap smears taken by a gynecologist and with a self-sampling device. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2003;4(2):99-102.
198. Barbee L, Kobetz E, Menard J, et al. Assessing the acceptability of self-sampling for HPV among Haitian immigrant women: CBPR in action. *Cancer Causes Control.* 2010;21(3):421-31.
199. Balasubramanian A, Kulasingam SL, Baer A, et al. Accuracy and cost-effectiveness of cervical cancer screening by high-risk human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14(3):185-95.

200. 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.
201. Howe DT, Vincenti AC. Is large loop excision of the transformation zone (LLETZ) more accurate than colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(6):588-91.
202. Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, et al. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(3):180-8.
203. Pretorius RG, Bao YP, Belinson JL, et al. Inappropriate gold standard bias in cervical cancer screening studies. *Int J Cancer.* 2007;121(10):2218-24.
204. Cagle AJ, Hu SY, Sellors JW, et al. Use of an expanded gold standard to estimate the accuracy of colposcopy and visual inspection with acetic acid. *Int J Cancer.* 2010;126(1):156-61.
205. Pretorius RG, Kim RJ, Belinson JL, et al. Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2006;10(1):5-9.
206. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):430-4.
207. Sellors J, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual. . IARC Lyon, France: ; 2003/2004.
208. Chamot E, Kristensen S, Stringer JS, et al. Are treatments for cervical precancerous lesions in less-developed countries safe enough to promote scaling-up of cervical screening programs? A systematic review. *BMC Womens Health.* 2010;10:11.
209. Castro W, Gage J, Gaffikin L, et al. Effectiveness, safety and acceptability of cryotherapy: a systematic literature review. Cervical cancer prevention: issues in depth, . *Alliance for Cervical Cancer Prevention.* 2003;1.
210. Suba EJ, Murphy SK, Donnelly AD, et al. Systems analysis of real-world obstacles to successful cervical cancer prevention in developing countries. *Am J Public Health.* 2006;96(3):480-7.

211. Blumenthal PD, Lauterbach M, Sellors JW, et al. Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89 Suppl 2:S30-7.
212. Seamans Y, Loesel C, Jeronimo J, et al. Effect of cough technique and cryogen gas on temperatures achieved during simulated cryotherapy. *BMC Womens Health.* 2007;7:16.
213. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet.* 1997;349(9057):978-80.
214. Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, et al. Prospective randomized trial of LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1994;52(2):175-9.
215. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367(9509):489-98.
216. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1284.
217. Crane J. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. . *Obstet Gynecol.* 2003;102:1058–62. .
218. Bruinsma FJ, Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011;118(9):1031-41.
219. Wilson J, Jungner G, Organization. WH. Principles and practice of screening for disease, Public health papers,. Geneva: World Health Organization;; 1968.
220. Denny L, Kuhn L, De Souza M, et al. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(17):2173-81.
221. 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.
222. (ACCP). AfCCP. New evidence on the impact of cervical cancer screening and treatment using HPV DNA tests, visual inspection, or cytology. http://www.rho.org/files/ACCP_screening_factsheet_July09.pdf . [cited 2009 July]. [

223. Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, et al. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness. *JAMA*. 2001;285(24):3107-15.
224. Diallo D. Etude multicentrique des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par les méthodes visuelles (à propos de 5016 cas dans le district de Bamako) [Thèse de Med]. Bamako: FMPOS.
225. Koné G. Bilan de dépistage du cancer de col de l'utérus par les méthodes visuelles de janvier 2008 à Décembre 2009 au CSREF CIV DE Bamako), accessed to <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2010/med/pdf/10M125.pdf>, at August, 22th, 2019 [Thèse de Med]. Bamako: FMPOS; 2010.
226. Fiander AN. The prevention of cervical cancer in Africa. *Womens Health (Lond)*. 2011;7(1):121-32.
227. Denny L, Wright T. Strategies for overcoming the barriers to cervical cancer screening in low-resource settings. *Glob libr Women's Med*. 2009: <https://doi.org/10.3843/GLOWM.10022>.
228. Nigeria Cii. A report from population-based cancer registries. *Cancer Epidemiology*; 2012.

9. FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : NIANG

Prénom : Sékou

Titre de thèse : Epidémiologie des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus au CSRéf de la commune 3

Année universitaire : 2018 -2019

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMPOS de Bamako

Secteur d'intérêt : Santé publique, Gynécologie-Obstétrique, Anatomie pathologique

Résumé :

Introduction : Le cancer du col utérin demeure un grand problème de santé publique en Afrique subsaharienne. Ainsi, l'objectif de ce travail est de faire un bilan des activités de dépistage et de prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus auprès des femmes provenant de la commune III du District de Bamako.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude transversale, descriptive s'étendant du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017, soit une période de 8 ans. Des statistiques descriptives ont été calculées. Le test de 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 : Au total, 10060 femmes ont été dépistées pour le cancer du col utérin. L'âge moyen était de 34 ans avec des extrêmes allant de 15 à 95 ans. La prévalence des anomalies cervicales détectées par l'IVA était de 3,5% et celle détectées par l'IVL était de 3,8%. Les lésions précancéreuses diminuaient avec l'âge, tandis que celles des cancéreuses augmentaient avec l'âge.

Conclusion : L'âge était le principal facteur de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, suggérant la nécessité d'améliorer les stratégies de sensibilisation et d'information sur le dépistage du cancer du col utérin.

Abstract

Introduction: Cervical cancer remains a major public health in Sub-Saharan Africa. The objective of this work is to evaluate the activities of cervical cancer screening and management of precancerous and cancerous lesions of the cervix among women from commune III of District of Bamako.

Methodology: We conducted a cross-sectional, descriptive study from January 1st, 2010 to December 31st, 2017. 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 cervix lesions.

Results: In total, 10060 women were screened for cervical cancer. The average age was 34 years old with extremes ranging from 15 to 95 years old. The prevalence rate of cervical abnormalities detected by IVA was 3,5% and that detected by IVL was 3,8%. Precancerous lesions decreased with age, while those of cancer increased with age.

Conclusion: Age was the main risk factor for precancerous and cancerous cervical lesions, suggesting the need to improve sensitization and information strategies on cervical cancer screening.

10. SERMENT D'HYPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Je le Jure !