

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique



République du Mali
Un peuple-Un But-Une Foi

**UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO**

Année universitaire : 2018 - 2019

N°/.... /... /

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

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

Par :

M. Oumar TRAORE

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

Jury

Président : Pr. Cheick B TRAORE

Membres : Pr. Kassoum KAYENTAO

Co-directeur : Dr. Sakoba KONATE

Directeur : Pr. Ibrahima TEGUETE

DÉDICACES

Gratitude à **DIEU**, le tout puissant, le très haut qui m'offre ici l'occasion de rendre hommage à ces personnes dont le soutien n'a jamais failli.

Feu Nana FASKOYE, le jour tant attendu est enfin arrivé. Ta croyance, tes prières, ta générosité, tes conseils, tes encouragements continuent à me donner la force de surmonter les obstacles de la vie.

Vous incarnerez pour nous l'amour, la tolérance et la bonté.

Vous êtes et vous serez notre fierté de tout le temps. Enfin maman, Merci, Merci pour tout et pardonne moi pour les soucis, angoisses et fatigue de tous les jours que je t'ai causés.

Nous prions pour le repos de ton âme.

A mon père Ladj TRAORE,

Toutes ces années passées loin de toi ont été longues, dures mais riche en expérience et en responsabilité ; grâce à l'éducation que tu m'as donnée, j'ai été un garçon compétitif, je me bats aujourd'hui et je continuerai à me surpasser. Ton altruisme ne s'arrêtant pas à tes seuls enfants, j'ai appris que le bienfait n'est jamais perdu et grâce à cela, j'ai toujours eu la chance d'être assisté dans les moments difficiles. Parce que tu es la seule personne dans cette vie sur qui j'ai toujours pu compter, ce travail te revient. Que le bon DIEU te donne la longévité qu'il n'a pas donné à notre mère. Qu'il te garde longtemps auprès de nous pour que tu puisses cueillir les fruits mûrs pour lesquels tu as tant sacrifié. Que tu trouves en l'avenir repos, fierté et satisfaction. Nous aurions toujours besoin de toi pour guider nos pas et nos pensées.

A mes frères et sœurs : Amadou TRAORE, Drissa TRAORE, Mohamed TRAORE,
Zoumana TRAORE, Mariam TRAORE, Safiatou TRAORE, Assan TRAORE et Fatoumata
TRAORE

On a l'habitude de dire qu'on ne choisit pas sa famille, aujourd'hui, j'ai la ferme conviction que s'il m'avait été donné de faire ce choix, je n'aurai pu mieux faire. Vous représentez énormément pour moi et le quotidien que nous avons partagé à forger ma personnalité. Ensemble nous avons traversé des moments agréables, parfois pénibles mais nous nous en sommes sortis encore plus forts et plus soudés. A chacun de vous je souhaite le meilleur sous la houlette du Seigneur. Ce travail est le fruit des sacrifices que vous avez consentis dignement et humblement ; c'est l'occasion pour moi de vous remercier.

REMERCIEMENTS

J'exprime ma reconnaissance à tous les membres de mon jury de thèse d'avoir bien voulu me faire l'honneur de juger mon travail.

Je remercie particulièrement et très sincèrement mon directeur de thèse, le **Pr. Ibrahima TEGUETE** pour m'avoir accueilli au sein de son équipe et pour son encadrement de qualité. Merci de m'avoir accordé votre confiance en me donnant ce sujet de thèse. Merci aussi pour votre constante bonne humeur et vos petites blagues.

Aux Pr Niani Mounkoro et Youssouf TRAORE

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

Je remercie **Fatoumata Korika TOUNKARA**, nous avons eu le plaisir de vous connaître et ainsi nous avons pu apprécier la personne que vous êtes. Votre disponibilité et votre sympathie ont accompagné la réussite de ces travaux de recherche. Votre ardeur au travail, votre dévouement, l'amour du travail bien fait, le souci constant et permanent du travail original, votre expérience et votre compétence nous ont impressionnés. Soyez rassurés chère grande sœur de notre sincère reconnaissance.

Aux gynécologues obstétriciens :Dr KONATE S, Dr FANE S, Dr SISSOKO A, Dr SANOGO S, Dr BOCOUM A: Merci pour vos conseils et pour tous. Que la Grâce du tout PUISSANT vous accompagne.

Aux DES et Aînés du service de Gynécologie Obstétrique: Dr Sidy TRAORE
Dr KODIO Amos, Dr SANOGO Bintou, Dr TOGO Aissata, Dr SACKO
Maténé, Dr THERA Felix, Dr DIARRA Moussa, Cheich Hamalla
CISSOKO, cordial remerciement

**A mes tantes Sages-femmes et infirmières du service de gynécologie
obstétrique du CHU-GT :** BASSAN, AMTI, Awa, OUMOU, Tani IRA, Tanti
SAFI, ADAM, NEISSA, Mme FOMBA, MOLO, NENE, ABSSA, Mme
TOURE, NANAKASSE, MAI, Djelika, Mariam samba, Batoma, Maicha, Que
Dieu vous donne longue vie et succès dans votre profession. Que Dieu vous
donne longue vie et succès dans votre profession.

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

Bruno KONE, Dado KASSE, Oumar TRAORE, André KAMATE, Bassirou
DIALLO, Awa TOURE, Nana Kadidia

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

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE 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 Maitre,

C'est un insigne d'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre soutenance de thèse.

Vos jugements ne feront qu'améliorer ce travail. Veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE :

Professeur KAYENTA O Kassoum

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

Votre bonté, votre modestie, votre compréhension ainsi que votre souci constant du travail bien fait ne peuvent que susciter notre grande estime. Veuillez recevoir ici l'assurance de notre profond respect, notre profonde admiration et notre sincère gratitude.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THÈSE :

Docteur Sakoba KONATE

- **Gynécologue-obstétricien**
- **Praticien hospitalier au CSRéf CII**

Cher maitre, nous sommes très fières de vous avoir comme co-directeur. Votre disponibilité, votre courage, votre rigueur dans le travail et votre dévouement font de vous un exemple à suivre.

Merci cher maitre

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)**
- **Point focal du dépistage du cancer du col de l'utérus.**

Cher maitre, En dirigeant ce travail, vous nous avez initiés dans la recherche scientifique et vous nous avez enseigné, courage et assiduité. Nous sommes impressionnés par votre simplicité, votre rigueur et vos qualités scientifique et sociale.

Vos recommandations pertinentes, de même que vos soutiens à mon égard m'ont permis non seulement de développer un esprit critique, mais ont beaucoup contribué dans mon encadrement.

Cher maitre mes remerciements les plus distingués.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES	ii
REMERCIEMENTS	iv
HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY	vi
LISTE DES FIGURES	xiii
LISTE DES TABLEAUX	xv
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xvi
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	3
2.1. Objectif général :	3
2.1.1. Objectifs spécifiques :	3
3. GÉNÉRALITÉS	4
3.1. Histologie du col de l'utérus :	4
3.2. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus :	5
3.2.1. Étiologie du cancer du col de l'utérus :	7
3.2.1.1. Human papillomavirus et carcinogénèse cervical :	9
3.2.2. Facteurs de risque du cancer du col de l'utérus :	11
3.3. Lésions précancéreuses du col de l'utérus :	13
3.3.1. Caractéristiques histo-pathologiques des néoplasies intraépithéliales cervicales ou des lésions intraépithéliales malpighiennes :	13
3.3.2. Néoplasie intraépithéliale glandulaire cervicale et adénocarcinome in situ	21
3.4. Prévention du cancer du col de l'utérus :	23
3.4.1. Programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus:	24
3.4.2. Prévention primaire : la vaccination.....	30
3.4.2.1. Le vaccin contre l'HPV:	30
3.4.2.2. Programmes de vaccination:	32
3.4.2.3. Modélisation économique:	34
3.4.3. Prévention secondaire :	37
3.4.3.1. Dépistage du cancer du col de l'utérus :	37
3.4.3.2. Dépistage cytologique du cancer du col utérin et de ses précurseurs:	39

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

3.4.3.3. Dépistage à l'aide du test HPV:.....	48
3.4.3.4. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus :50	
4. MÉTHODOLOGIE	61
4.1. Cadre d'étude :.....	61
4.1.1. Organisation et rôle des centres de santé :.....	62
4.2. Type d'étude et période d'étude :	63
4.3. Population de l'étude :.....	64
4.3.1. Critères d'inclusion :	64
4.3.2. Critères de non inclusion :	64
4.4. Déroulement des activités du dépistage du cancer du col utérin:	64
4.4.1. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin:.....	67
4.5. Collecte des données :.....	67
4.6. Assurance qualité :.....	69
4.7. Analyse statistique :	69
5. RÉSULTATS	71
5.1. Description générale :.....	71
5.2. Profil sociodémographique:.....	71
5.3. Dépistage du cancer du col utérin :.....	76
5.3.1. Dépistage par IVA/IVL :	77
5.3.2. Dépistage par IVA/IVL :	78
5.3.3. L'âge moyen des femmes selon le type de lésion :.....	78
❖ Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge :	79
5.3.4. Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité :	80
5.3.5. Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses:.....	81
5.3.6. Identification des facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin:	82
5.4. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :	83
5.4.1. Traitement réalisé selon le type de lésion :.....	83
5.4.2. Suivi des femmes traitées :	84
5.5. Couverture en dépistage :.....	85
6. DISCUSSION.....	87
7. RECOMMANDATIONS.....	91
8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	93

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

9. FICHE SIGNALÉTIQUE	99
10. SERMENT D'HYPPOCRATE	101

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Zone de transformation du col de l'utérus.	5
Figure 2 : Représentation graphique de la répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus fréquents en 2018 chez les femmes (GLOBOCAN 2018).	6
Figure 3 : Diagrammes à barres d'incidence et de mortalité standardisées selon l'âge dans les régions à indice de développement humain élevé / très élevé (IDH) versus HDI faible / moyen.	7
Figure 4 : Infection à HPV et pathologie.	10
Figure 5 : Pathogénie de l'infection à HPV et les transformations malignes des cellules épithéliales cervicales.	11
Figure 6 : Différents types de lésions intraépithéliales malpighiennes.	15
Figure 7 : Infection à HPV et néoplasie intraépithéliale cervicale 1 (lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade).	16
Figure 8 : Néoplasie intraépithéliale cervicale avec hybridation in situ pour l'ADN à HPV oncogène.	16
Figure 9 : Néoplasie intraépithéliale de grade intermédiaire (CIN2; CIN de haut grade; lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade) et l'infection à HPV.	18
Figure 10 : Néoplasie intraépithéliale de haut grade (CIN3; lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade).	19
Figure 11 : Néoplasie intraépithéliale cervicale 3 (CIN3; lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade (LIEHG)).	19
Figure 12 : Néoplasie intraépithéliale de grade 3.	20
Figure 13 : Vue plus puissante des cryptes impliquées.	20
Figure 14 : Néoplasie intraépithéliale glandulaire cervicale de bas grade.	23
Figure 15 : Néoplasie intraépithéliale glandulaire cervicale de haut grade.	23
Figure 16 : Accumulation de l'expérience mondiale en matière de vaccin contre l'HPV, octobre 2016	34
Figure 17 : Les échantillons et le frottis cervical.	40
Figure 18 : Frottis, comment l'échantillonnage est effectué.	41
Figure 19 : Principe du Pap test.	43
Figure 20 : Résultat du test d'inspection visuelle IVA/IVL	46
Figure 21 : Carte sanitaire de la commune II.	62

Figure 22 : Répartition des femmes selon les tranches d'âge.	71
Figure 23 : Répartition des femmes selon les années de naissance.	72
Figure 24 : Répartition des femmes selon le régime matrimonial.	73
Figure 25 : Répartition des femmes selon les années de naissance et le régime matrimonial.	73
Figure 26 : Répartition des femmes selon l'utilisation de méthode contraceptive.	74
Figure 27 : Répartition des femmes selon la gestité.	75
Figure 28 : Répartition des femmes selon les années de naissance et la gestité.	76
Figure 29 : Répartition des femmes selon le mode d'admission.	76
Figure 30 : Nombre annuel de femmes dépistées entre 2010 – 2017.	77
Figure 31 : Âge moyen des femmes selon le type de lésions.	79
Figure 32 : Relation entre l'âge et la fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.	80
Figure 33 : Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité.	81
Figure 34 : Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.	81
Figure 35 : Traitement réalisé selon le type de lésion.	84
Figure 36 : Suivi des femmes traitées.	84
Figure 37 : Couverture en dépistage selon les tranches d'âges.	85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux résultats des essais cliniques des vaccins particules viraux imitant HPV [19].....	31
Tableau 2 : Modèle de vaccination du cancer du col de l'utérus	35
Tableau 3 : Interprétation des frottis cytologiques selon le système de classification de Bethesda 2014.....	44
Tableau 4 : Critères de cryothérapie immédiate en approche « voir et traiter ». 48	
Tableau 5 : Liste des variables recueillies dans le cadre de l'étude.	68
Tableau 6 : Résultats du test IVA.	77
Tableau 7 : Résultats du test IVL.	78
Tableau 8 : Résultats de l'histologie.	78
Tableau 9 : Identification de facteurs de risque des lésions selon un modèle de régression logistique.....	82
Tableau 10 : Type de traitement effectué auprès des femmes dépistées pour le cancer du col utérin.	83
Tableau 11 : Couverture en dépistage par aire de santé.	86
Tableau 12 : Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin selon la littérature africaine.	89

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACCP	: L'Alliance pour la prévention du cancer du col utérin
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AIS	: Adénocarcinome in situ
ASCUS	: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée
CHU GT	: Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré
CIN	: Néoplasie intraépithéliale cervicale
CIRC	: Centre internationale de recherche sur le cancer
CNTS	: Centre National de Transfusion Sanguine
CSCom	: Centre de Santé Communautaire
CSRéf	: Centre de Santé de Référence
DALY	: Années de vie d'invalidité ajustées
DES	: Diéthylstilbestrol
E1-E7	: Régions protéiques précoces
FDA	: Food and Drug Administration
FIGO	: Fédération internationale de gynécologie et obstétrique
GAVI	: Alliance mondiale pour les vaccins et l'immunisation
HPV	: human papillomavirus
HR-HPV	: HPV à haut risque
IC	: Intervalle de confiance
IDH	: Indice de développement humain
INRSP	: Institut National de Recherche en Santé Publique
IVA	: Inspection Visuelle du col après l'application de l'Acide acétique
IVL	: Inspection Visuelle du col après l'application de l'iode de Lugol
JPC	: Jonction Pavimento- Cylindrique
L1, L2	: Régions protéiques tardives

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

LIEHG	: Lésion Intraépithéliale de Haut Grade
LIEBG	: Lésion intraépithéliale de bas grade
LR-HPV	: HPV à faible risque
MRTC	: Malaria Research and Training Center
NIG	: Néoplasie Intraépithéliale Glandulaire
NIGC	: Néoplasie Intraépithéliale Glandulaire Cervicale
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OR	: Odds ratio
ORTM	: Office de Radio et Télévision du Mali
PRIME	: l'interface « Papilloma Rapid Interface » pour la modélisation et l'économie
RAD	: Résection à l'anse diathermique
SAGO	: Société Africain de Gynécologie Obstétrique
SOMAGA	: Société Malienne de Gynécologie Obstétrique
VPL	: Protéines de particules virales

1. INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde, avec plus 500 000 nouveaux cas chaque année (GLOBOCAN 2018), et environ 84% d'entre eux surviennent dans les pays en développement. Dans ces régions, 50% à 90% de ces femmes présentent un stade III ou IV de la FIGO au moment du diagnostic [1]. Dans une étude de cohorte rétrospective avec suivi prospectif dans le centre-nord du Nigéria, Musa et al.[2], ont rapporté que 72,3% des cas de cancer invasif du col utérin avaient été diagnostiqués à un stade avancé (stade 2B et plus) avec un taux de mortalité global de 79,8%. Un diagnostic précoce est crucial et la survie à 5 ans pour le stade 1A est de 95%, mais entre 20 et 30% pour la maladie de stade 4.

Il est actuellement admis que le dépistage et le traitement précoce des lésions précancéreuses préviennent jusqu'à 80% des cancers du col utérin dans les pays où le dépistage de routine est en place[1]. Cependant, la mise en œuvre et l'utilisation du dépistage sont difficiles en Afrique en raison de la médiocrité des infrastructures, des longs trajets, du manque de personnel médical qualifié, d'une tenue de registres inadéquate, etc., [1]. Par conséquent, la stratégie approuvée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour le dépistage du cancer du col de l'utérus dans les pays à faibles ressources est l'inspection visuelle après l'application de l'acide acétique (IVA) ou l'iode de Lugol (IVL). Malgré leur spécificité limitée[3], l'IVA et l'IVL sont des outils de dépistage utiles pour les pays à faibles ressources, car elles sont économiques et fournissent des résultats immédiats. À cet égard, le Mali a mis en place un programme de dépistage du cancer du col basé sur l'IVA/IVL depuis 2001. Malheureusement, selon les dernières données sur l'estimation de la couverture en dépistage, le taux de couverture était à 15 % en 2010. C'est donc dans l'objectif d'atteindre un taux de 70% que l'association des femmes d'Orange

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

Mali ont financé une campagne de dépistage gratuit intitulée « week-end 70 » pour la période du 26 juillet 2016 au 31 décembre 2017. Ce travail représente le bilan du dépistage du cancer du col de l'utérus avant et après la campagne auprès des femmes provenant de la commune II du District de Bamako.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général :

Évaluer le profil épidémiologique des lésions précancéreuses et cancéreuses des femmes provenant de la commune II du District de Bamako.

2.1.1. Objectifs spécifiques :

1. Déterminer la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus des femmes provenant de la commune II du District de Bamako.
2. Identifier les facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.
3. Décrire la prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses dépistées chez les femmes provenant de la commune II.
4. Préciser la couverture en dépistage auprès des femmes provenant de la commune et les différentes aires sanitaires de la commune II du district de Bamako.

3. GÉNÉRALITÉS

3.1. Histologie du col de l'utérus :

Le col est anatomiquement divisé en portion vaginale qui fait protrusion dans la partie supérieure du vagin et en portion supravaginale. La portion vaginale est par ailleurs séparée en exocol (surface externe) et en endocol (surface muqueuse interne tapissant le canal endocervical qui permet d'accéder à la cavité utérine). L'exocol est recouvert par un épithélium malpighien stratifié non kératinisé et l'endocol est tapissé par un épithélium mucineux en connexion avec les glandes mucineuses sous-jacentes. La jonction squaumo-cylindrique entre l'exocol et l'endocol est la zone de transformation et se chevauche deux types d'épithélium qui se remplacent mutuellement (métaplasie) selon l'âge, le statut hormonal et le statut de reproduction de la femme (Figure n°1). Il est bien connu que la zone de transformation est le site anatomique le plus vulnérable du col de l'utérus au développement des pathologies précancéreuses et cancéreuses du col utérin induites par human papillomavirus (HPV). Lorsque l'épithélium endocervical glandulaire migre sur l'exocol, une modification sous forme d'une zone rouge identifiable macroscopiquement se forme; cette zone est appelée ectropion. L'épithélium glandulaire mucineux endocervical tapisse le canal endocervical et se fusionne avec l'épithélium endométrial au niveau de l'isthme utérin[4].

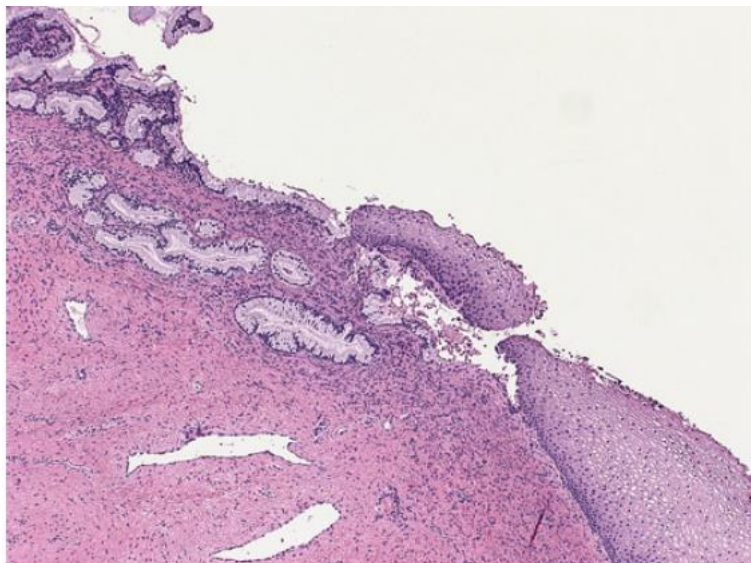


Figure 1 : Zone de transformation du col de l'utérus.

Tirée à partir des travaux de David Chhieng et Pei Hui [4].

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

Avec environ 570 000 cas et 311 000 décès en 2018 dans le monde, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent et la quatrième cause de décès par cancer chez les femmes (Figure 3), GLOBOCAN 2018. Cependant, il occupe le deuxième rang en termes d'incidence et de mortalité derrière le cancer du sein dans les pays avec un faible indice de développement humain (Figure 5). Il s'agit du cancer le plus souvent diagnostiqué dans 28 pays et la principale cause de décès par cancer dans 42 pays, dont la grande majorité se trouve en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est[5].

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

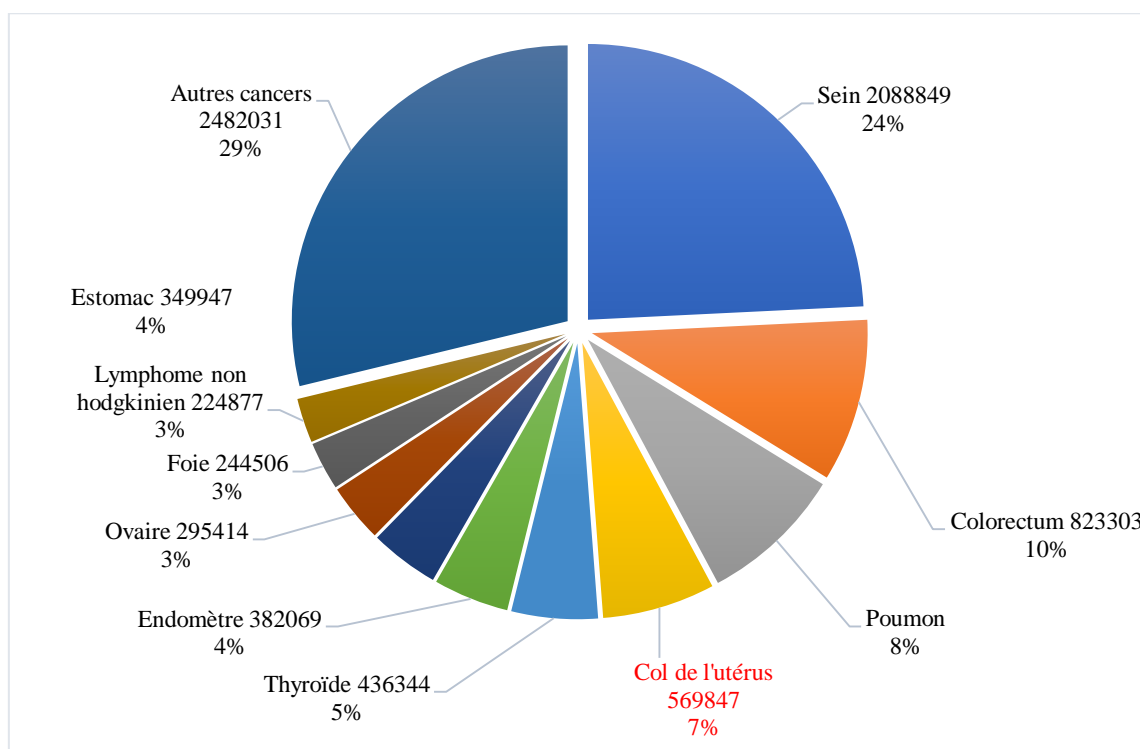


Figure 2 : Représentation graphique de la répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus fréquents en 2018 chez les femmes (GLOBOCAN 2018).

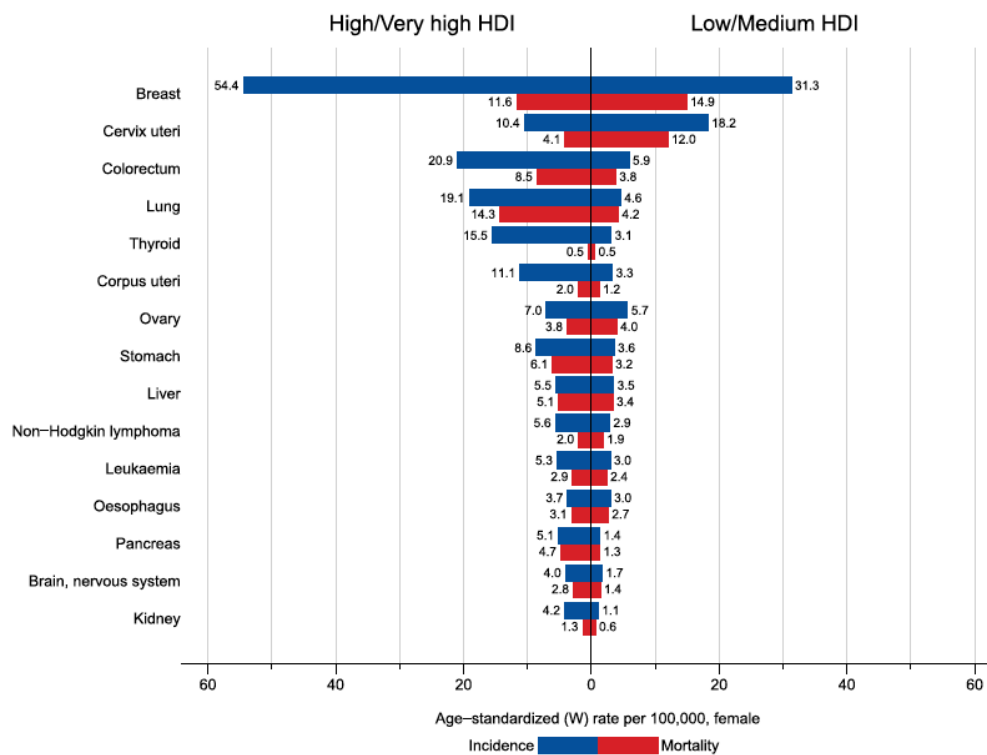


Figure 3 : Diagrammes à barres d'incidence et de mortalité standardisées selon l'âge dans les régions à indice de développement humain élevé / très élevé (IDH) versus HDI faible / moyen.

En Afrique subsaharienne, on note une grande variation des taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus standardisés selon l'âge; le plus élevé est retrouvé en Eswatini, Afrique Australe (75,3/100 000) et le plus bas en Tunisie (4,0 / 100 000). Le taux de mortalité le plus élevé est retrouvé au Malawi 54,4 / 100 000 et le plus bas en Tunisie 2,8 / 100 000 (GLOBOCAN 2018). Au Mali, les taux d'incidence et de mortalité standardisés selon l'âge étaient de 43,9 et 36,2 respectivement (GLOBOCAN 2018). De même, il existe une variation sous-régionale de l'incidence du cancer du col utérin. Les taux d'incidence et de mortalité les plus élevés sont retrouvés en Afrique de l'Est. Cependant, le cancer du col utérin est moins fréquent que le cancer du sein en Afrique australe et occidentale. En Afrique de l'Ouest, contrairement aux trois autres sous-régions, la mortalité par cancer du col utérin est inférieure à celle par cancer du sein (GLOBOCAN 2018).

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

Les preuves scientifiques obtenues à partir de données virologiques, moléculaires, cliniques et épidémiologiques ont démontré de manière concluante que le cancer du col utérin est dû à une infection persistante au human papillomavirus (HPV) oncogènes [6]. De grande série du CIRC (Centre internationale de recherche sur le cancer) utilisant un protocole standard, recrutant environ 1 000 femmes ayant un cancer du col utérin confirmé, a détecté l'ADN du HPV dans 99,7% de tumeur [6, 7]. Les associations observées entre l'infection à HPV et le cancer du col de l'utérus sont parmi les plus élevées jamais identifiées dans la recherche sur le cancer chez l'homme.

Le HPV est un virus à ADN double brin appartenant à la famille des Papillomaviridae. Ce sont de très petits virus dont le diamètre est compris entre 40 et 60 nm. La couche externe de ce virus est recouverte d'une coquille ou capsidie comprenant 70 capsomères, chaque capsomère étant constitué de cinq molécules. La partie interne de ce virus est composée de 8 000 longues paires des molécules d'ADN circulaires. L'ADN du HPV comprend trois régions: les régions protéiques précoces (E1-E7), les régions protéiques tardives (L1, L2) et les régions de contrôle longues. Les régions de contrôle longues ne sont pas codantes. Les régions protéiques précoces sont des gènes responsables de la réplication virale et de l'assemblage de virus nouvellement produits au sein des cellules infectées. Les régions protéiques tardives codent pour les protéines de particules virales L1 (VP L1) et de particules virales L2 (VP L2) qui forment le capsomère. Le Capsomère est la pierre angulaire de la capsidie virale. La VP L1 est connue en tant que protéine majeure de la capsidie, tandis que la VP L2 est connue en tant que protéine mineure de la capsidie. La L1 est le principal épitope du virus HPV. Dans les régions protéiques précoces, il existe des gènes codant pour les protéines E6 et E7, qui sont des oncogènes. Les deux gènes sont contrôlés par le gène de la protéine E2[8].

Sur la base des différences de séquence d'ADN dans les régions codantes E6, E7 et L1, plus de 100 types différents de HPV ont été identifiés. Le virus HPV est divisé en deux groupes:

- a) HPV à faible risque (LR-HPV)
- b) HPV à haut risque (HR-HPV).

Les HPV à faible risque sont associés à des verrues virales bénignes. Ce sont les HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 et 81. Plus de 90% des verrues anogénitales sont dues au HPV 6 et au HPV 11. Les HPV à haut risque sont des virus oncogènes étroitement liés aux lésions précancéreuses et cancéreuses des organes génitaux masculins et féminins. Certains de ces virus étaient également

liés à des cancers de la tête et du cou. Selon CIRC, il existe des preuves suffisantes que les HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 66 sont cancérogènes (à risque élevé), tandis que les HPV 26, 68, 73 et 82 sont probablement cancérogènes. Plus de 35 types de HPV ont été isolés dans des lésions néoplasiques du tractus anogénital et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît les HPV 16 et 18 en tant qu'agents cancérogènes pour l'homme. Les HPV 16 et 18 sont responsables de 70 à 80% des cancers invasifs du col utérin. La transmission du HPV se fait presque exclusivement par contact sexuel. Le HPV à faible risque peut également être transmis par transmission verticale de la mère à l'enfant, entraînant une papillomatose respiratoire. Les infections à HPV sont très courantes, en particulier chez les jeunes femmes. Cependant, 70% des nouvelles infections disparaissent en 1 an et près de 90% en 2 ans[8].

3.2.1.1. Human papillomavirus et carcinogenèse cervical :

Les virus atteignent les cellules basales de l'épithélium suite à un micro-traumatisme ou de petites blessures de l'épithélium. Le virus pénètre dans la cellule par une voie endocytique qui est localisé dans l'endosome où le génome viral est libéré. Le génome viral peut rester dans les cellules basales pendant 2 à 5 ans sans aucune réaction cellulaire ou tissulaire (Figure 5). Cette période s'appelle la période de latence. Après la période de latence, les virus HPV commencent à se répliquer et les protéines virales E1 et E2 sont essentielles à ce processus. Les cellules basales infectées sont ensuite poussées vers le compartiment suprabasal et les virus sont ensuite libérés dans l'environnement. Au cours de ces processus, les cellules épithéliales infectées deviennent larges avec l'apparence d'un halo péri-nucléaire. Ces cellules sont également appelées les koilocytes. L'élargissement nucléaire et l'hyperchromasie nucléaire sont d'autres caractéristiques des koilocytes[8].

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

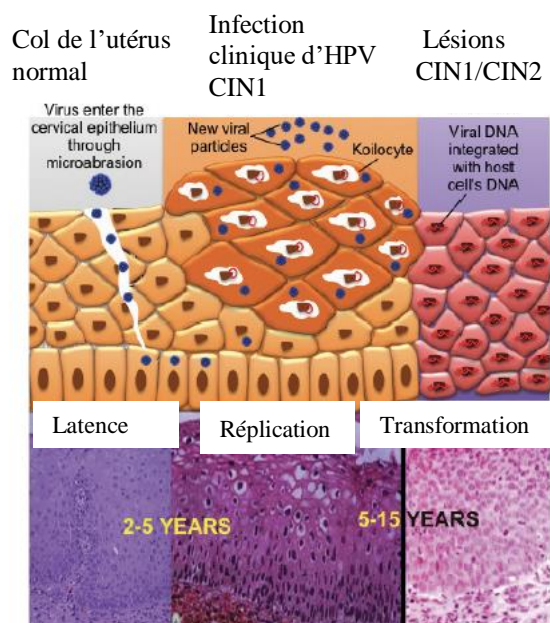


Figure 4 : Infection à HPV et pathologie.
Adaptée à partir de Goodman A et al., [9].

Dans certaines cellules, le génome viral est intégré dans l'ADN de l'hôte, ce qui entraîne la suppression partielle des gènes E2 et E4, qui sont essentiels pour contrôler les oncogènes E6 et E7. On pense que les facteurs qui déclenchent ces phénomènes sont liés au système immunitaire de l'hôte, au tabagisme, à l'infection persistante par l'HPV oncogène, etc. La suppression partielle de E2 et E4 conduira à une surexpression des oncogènes E6 et E7. Par la suite, l'oncoprotéine E7 se lie à la protéine pRB (protéine suppressive de tumeur) conduisant à l'activation des facteurs de transcription E2F, ce qui déclenche l'expression des protéines nécessaires à la réplication de l'ADN. Normalement, cette réplication non planifiée ne se poursuivra pas. Au lieu de cela, les cellules vont subir une apoptose par l'action de protéines suppresseurs de tumeurs comme la protéine p53. Cependant, dans cette situation, les protéines p53 ont déjà subi une dégradation suite à la liaison avec les oncoprotéines E6. La liaison de E7 à la protéine pRB et la dégradation de p53 par les oncoprotéines E6 entraînent une augmentation de l'instabilité génomique, une accumulation de

mutations oncogènes, une perte de contrôle de la croissance cellulaire et finalement une transformation maligne (Figure 6)[8].

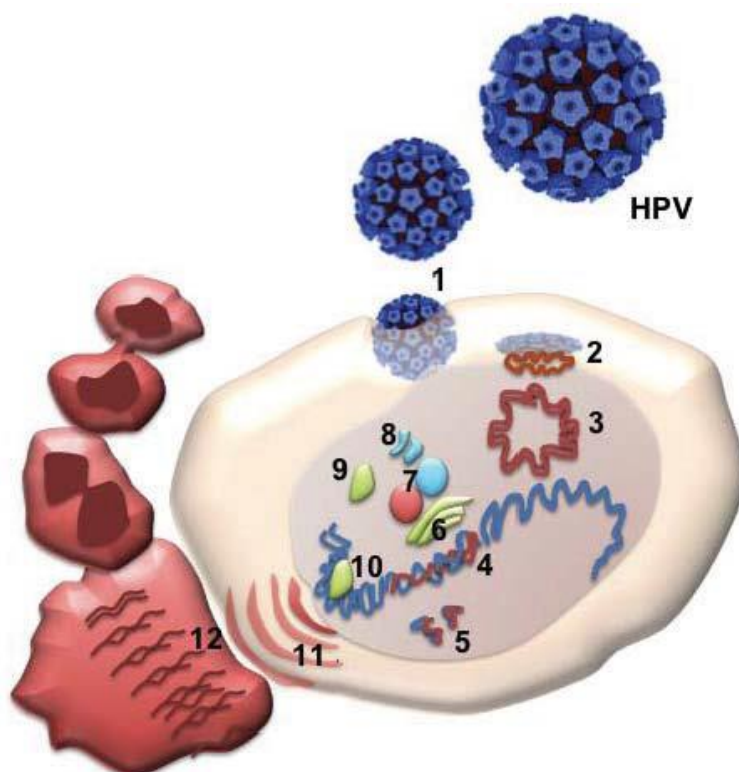


Figure 5 : Pathogénie de l'infection à HPV et les transformations malignes des cellules épithéliales cervicales.

(1) le virus pénètre dans la cellule hôte, (2) libération de l'ADN du HPV, (3) ADN du HPV pénètre dans le noyau vers l'ADN de l'hôte, (4) ADN du HPV intégré à l'ADN de l'hôte, (5) l'intégration entraîne la suppression partielle des gènes E2 et E4, (6) la suppression de E2 et E4 conduit à la surexpression des gènes E6 et E7, (7) les E6 et E7 surexprimées se lient aux protéines suppresseurs de tumeurs, la p53 et pRb (rétinoblastome), (8) dégradation des protéines p53 et pRb, (9) perturbation du cycle cellulaire normal et libération de facteurs de transcription, (10) facteurs de transcription se lient à l'ADN de l'hôte, (11) stimulation de la synthèse cellulaire, (12) prolifération cellulaire non régulée et non contrôlée (néoplasme)[8].

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

Le carcinome invasif du col utérin peut être considéré comme une maladie sexuellement transmissible. L'âge précoce de l'activité sexuelle prédispose au cancer invasif du col utérin, car on pense que la zone de transformation en début de l'âge reproductif est plus susceptible d'être aux agents cancérogènes. Le risque relatif de cancer du col utérin est de 2,5 si l'âge au première rapport sexuel est inférieur 18 ans. Les femmes ayant des antécédents d'infection à HPV ont

également un risque plus élevé. La relation causale entre l'infection à HPV oncogène et le cancer du col de l'utérus est la plus élevée que tous les autres cancers. Les femmes ayant plusieurs partenaires sexuels ont un risque relatif de 2,8 si le nombre de partenaires est égal ou supérieur à 5. Les femmes multipares ont un risque accru de développer le cancer du col de l'utérus comparées aux femmes de parité plus faible ou les nullipares. Les femmes de basse classe socio-économique ont un risque plus élevé de cancer du col de l'utérus par rapport aux femmes ayant une classe socio-économique supérieure. Les femmes qui sont mariées à un homme ayant plusieurs partenaires sexuels ont également un risque accru de cancer du col utérin [8].

Par ailleurs, le risque du cancer du col de l'utérus est 2 à 5 fois plus élevée chez les fumeuses. L'utilisation de pilules contraceptives orales a augmenté le risque de cancer du col de l'utérus (risque relatif de 1,6) probablement de manière indirecte par le biais d'une activité sexuelle accrue.

Les facteurs complexes qui créent un biais entre la pilule contraceptive orale et le risque de cancer du col utérin sont les suivants:

- a) L'utilisation de la pilule contraceptive orale a été liée au comportement, les femmes à faible risque utilisant moins la pilule contraceptive orale.
- b) Les patientes peuvent se protéger du cancer grâce à une méthode contraceptive de barrière.
- c) Le cancer peut être détecté plus tôt chez les utilisatrices de la pilule contraceptive orale, car elles font l'objet d'un suivi plus fréquent et régulier.

Les patientes ayant une immunodéficiência présentent un risque plus élevé de développer un cancer, y compris un cancer du col de l'utérus. Cette association est probablement due à une susceptibilité accrue aux infections persistantes à HPV. L'exposition in utero au DES (diéthylstilbestrol) augmente le risque

d'adénocarcinome à cellules claires du col utérin (risque de 0,14 à 1,4 / 1 000 expositions). Les femmes ayant un partenaire sexuel non circoncis peuvent présenter un risque plus élevé de cancer invasif du col utérin. Sur la base de sept études cas-témoins portant sur 3 790 femmes, les hommes circoncis présentaient une faible prévalence d'infection à HPV (5,5% contre 19,6%) et les partenaires féminines des hommes circoncis présentaient une diminution modérée mais non significative du risque de cancer du col de l'utérus (Odd ratio [OR]= 0,72, intervalle de confiance [IC] 95% : 0,49-1,04). Cependant, lorsque le partenaire sexuel circoncis a un comportement sexuel à faible risque, la circoncision n'a pas d'incidence sur le risque de cancer du col de l'utérus sur sa partenaire [10]. Dans une autre méta-analyse visant à déterminer le lien entre la circoncision et le risque d'infection génitale à HPV, il a constaté qu'il n'y avait aucune preuve solide que la circoncision réduise le risque d'infection génitale à HPV. La relation entre la circoncision et le risque de cancer du col utérin reste controversée [8].

3.3. Lésions précancéreuses du col de l'utérus :

3.3.1. Caractéristiques histo-pathologiques des néoplasies intraépithéliales cervicales ou des lésions intraépithéliales malpighiennes :

✚ Les lésions de bas grade :

Les lésions de bas grade sont aussi appelées dysplasie légère, néoplasie intraépithéliale de grade 1 (CIN), HPV / néoplasie intraépithéliale de grade 1, lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade. Les principales modifications qui caractérisent la CIN comprennent les modifications de l'organisation au sein de l'épithélium et de la cytomorphologie des cellules. Ces modifications semblent être déclenchées par une infection à HPV et représentent les effets cytopathiques du virus dans son cycle de réplication. Les modifications

morphologiques surviennent en raison du fait que le virus a la capacité d'interrompre le cycle cellulaire, d'induire une polyploïdie et d'inhiber la différenciation cytoplasmique fonctionnelle. Cela produit la modification caractéristique «koilocytotaire» qui est perçue comme un élargissement des cellules bi- ou multinucléées avec un halo périnucléaire net dispersé selon un tirde «fusil» non uniforme à travers les couches épithéliales malpighiennes[11]. Ces cellules sont des cellules hyperdiploïdes qui contiennent de plus en plus de matières nucléaires pouvant être colorées et sont donc considérées comme hyperchromatiques. Les cellules meurent et les cellules adjacentes sont recrutées dans le cycle pour les remplacer. Ces cellules présentent un agrandissement nucléaire, exagérant des irrégularités de l'enveloppe nucléaire qui n'avaient pas été notifiées auparavant. Les modifications les plus importantes au niveau des tissus sont un retard de la maturation progressive à travers les couches verticales de l'épithélium normal (Figure 7b) et l'expansion de la prolifération dans la zone parabasale ou suprabasale associée à la présence de koilocytes (modification cytopathique pathognomonique des cellules infectées par l'HPV). Dans les lésions de bas grade, les cellules suprabasales en prolifération atypique occupent le tiers inférieur de l'épaisseur de l'épithélium, bien que les modifications cytopathiques de l'infection à HPV soient de pleine épaisseur[11]. La présence ou l'absence de CIN repose sur la présence de cellulaires néoplasiques morphologiquement reconnaissables dans la population suprabasale (Figure 7c). La polyploïdie dans de telles lésions est en outre mise en évidence par la bi, la tri ou la multinucléation, qui est une autre caractéristique importante de l'épithélium infecté par le virus. L'observateur devrait rechercher les caractéristiques de l'infection à HPV dans une pièce de biopsie, puis la présence ou l'absence de couches suprabasales «perturbées» qui pourraient permettre la séparation de ces lésions en HPV seul ou en HPV et CIN1 (Figures 8 et 9). Au sein de la terminologie du système de Bethesda, toutes ces lésions sont

attribuées à lésion intraépithéliale de bas grade (LIEBG) sans différenciation supplémentaire[11].

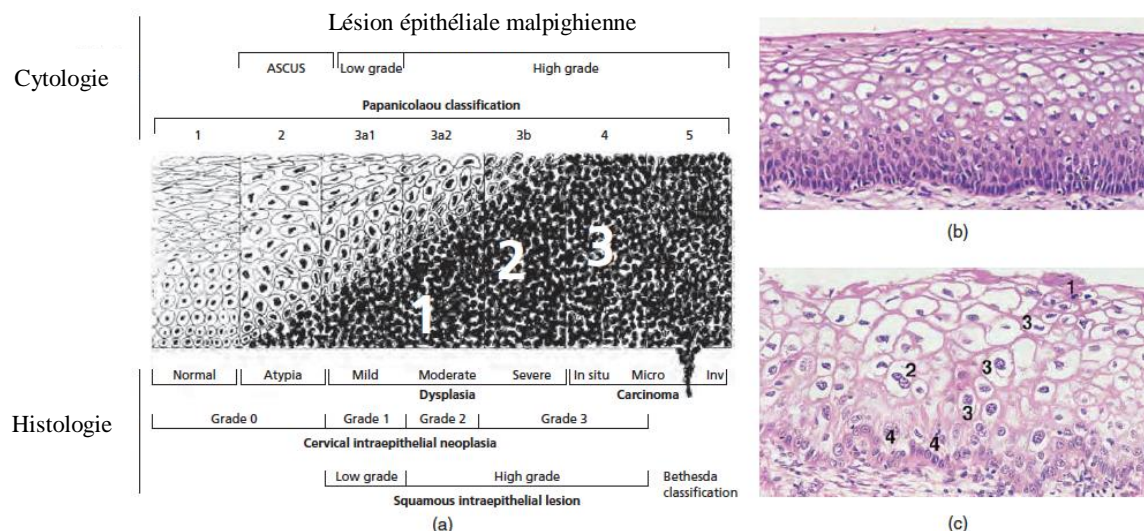


Figure 6 : Différents types de lésions intraépithéliales malpighiennes.

(a) Représentation schématique des équivalents cytologiques de la lésion intraépithéliale cervicale. (b) épithélium cervical normal. L'épithélium a un motif et une cytologie uniformes. Les cellules deviennent progressivement matures au fur à mesure qu'elles se déplacent vers la surface, les noyaux deviennent pycnotiques et la glycogénéation survient. (c) L'infection à HPV «seul» (lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade). L'agrandissement cellulaire, léger, de pleine épaisseur, avec hyperchromasie et caryopyknose (1), la binucléation (2) et un noyau semblable à un raisin avec un halo environnant (3). Les trois couches cellulaires au fond présentent une taille nucléaire et cellulaire variable, agrégation condensée de chromatine irrégulière variable, une élimination nucléoplasmique dégénérative, une augmentation nucléolaire et certains koilocytes précoces visibles (4). Ces caractéristiques en (4) sont typiques des couches épithéliales régénératives ou hyperplasiques avec certaines caractéristiques dégénératives ou mal préservées ajoutées dans (par exemple, l'élimination nucléaire). Ils ne sont pas les caractéristiques de la néoplasie. ASCUS, cellules glandulaires atypiques de signification indéterminée[11].

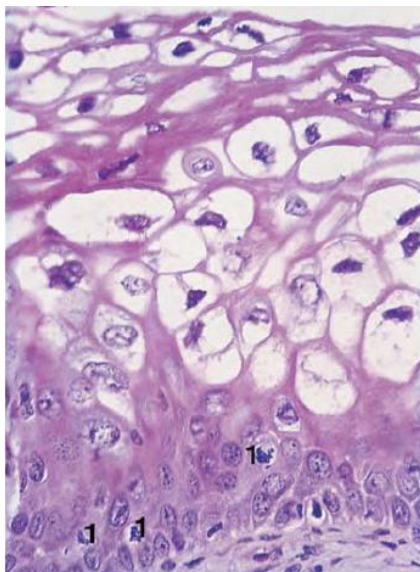


Figure 7 : Infection à HPV et néoplasie intraépithéliale cervicale 1 (lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade).

Les mêmes caractéristiques sont présentes dans les trois quarts supérieurs de l'épithélium, comme dans la Figure 6b. Maintenant, cependant, les quatre couches inférieures montrent des cellules surpeuplées vitales avec une chromatine ouverte. Les mitoses visibles constituent la caractéristique supplémentaire (1)[11].

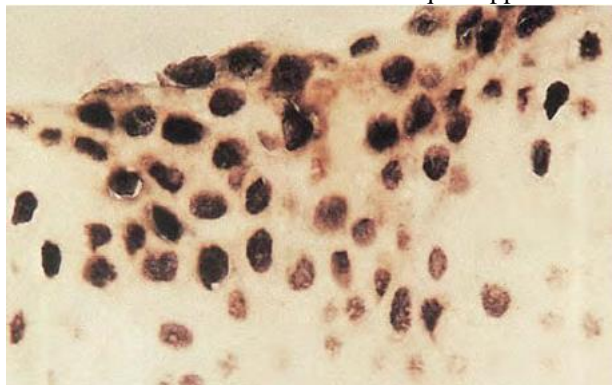


Figure 8 : Néoplasie intraépithéliale cervicale avec hybridation in situ pour l'ADN à HPV oncogène.

Notez que les noyaux sont recouverts du produit de la réaction, commençant à peu près à mi-chemin dans l'épithélium. Les noyaux «positifs» contiennent un minimum d'environ 50 copies de HPV par cellule (le niveau de sensibilité minimum pour ce test)[11].

Principales caractéristiques histologiques de la néoplasie intraépithéliale cervicale 1 / lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade sont :

- L'infection par le virus de la verrue se présente sous la forme de koïlocytes, dont le noyau ressemble à un raisin avec un halo périnucléaire.

- Dans la néoplasie intraépithéliale cervicale 1, le tiers inférieur de l'épithélium malpighien exocervical présente des cellules désorganisées avec une mitose accrue et une maturation réduite[12].

Les lésions de haut grade :

Les lésions de haut grade sont aussi appelées dysplasie modérée ou sévère, carcinome in situ, néoplasie intraépithéliale de grade 2 ou 3, lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade (Figures 10, 11, 12, 13 et 14).

Une approche pragmatique du traitement existe de manière variable à travers le monde concernant le fait que la lésion précurseur soit appelée «bas grade» ou «haut grade» après biopsie. Dans les pays où la terminologie CIN est opérationnelle, la place de CIN2 dans l'une ou l'autre de ces catégories varie considérablement. Si la CIN2 est considérée comme étant de haut grade, le traitement est généralement obligatoire. Dans certains pays (aux États-Unis, par exemple), le regroupement des lésions CIN2 avec CIN3 dans les LIEHG a probablement moins d'incidences pratiques, car HPV / CIN1 (LIEBG) et CIN2 ou 3 (LIEHG) sont principalement traités en fonction de l'étendue colposcopique ou des résultats[11].

L'évaluation histologique de la question de savoir si les modifications épithéliales touchent jusqu'à deux tiers de l'épithélium ou si leur épaisseur est pratiquement complète permettra de désigner la CIN2 ou 3 en conséquence. La reconnaissance des modifications cytopathiques liées à l'HPV dans les couches malpighiennes supérieures diminue en conséquence. Dans les CIN de haut grade (LIEHG / CIN2 ou 3), il y a plus d'hyperchromasie; les mitoses surviennent dans toute l'épaisseur de l'épithélium; la polarité des cellules parabasales est sensiblement modifiée; et un degré élevé de maturation désorganisée et d'atypie cytologique est évidente. On pense que ces modifications correspondent à survenue de l'intégration et / ou de l'amplification dans les noyaux cellulaires et

le développement de l'aneuploïdie, notamment le nombre de chromosomes anormaux et quantités d'ADN. Des modifications plus sévères dans la chromatine nucléaire s'accompagnent de mitoses multipolaires anormales et bizarres. Que ces modifications soient clonales ou non (c'est-à-dire qu'elles se produisent dans une seule lignée de cellules filles) n'a pas été déterminé. La clonalité peut toutefois être essentielle pour nommer n'importe quelle lésion «néoplasique», car sa présence démontre un avantage de survie du clone en prolifération et l'effacement de populations génétiquement peu favorisées. Parmi les lésions histopathologiques de haut grade apparemment similaires, seule une certaine proportion, mais inconnue, peut-être à prédominance monoclonale ou néoplasique. La lésion peut également s'étendre aux cryptes cervicales potentiellement présentes sous n'importe quelle lésion précancéreuse dans la zone de transformation (Figures 13a, b, et 14). La reconnaissance de la profondeur d'implication de ces lésions dans les cryptes est essentielle pour leur élimination complète[11].

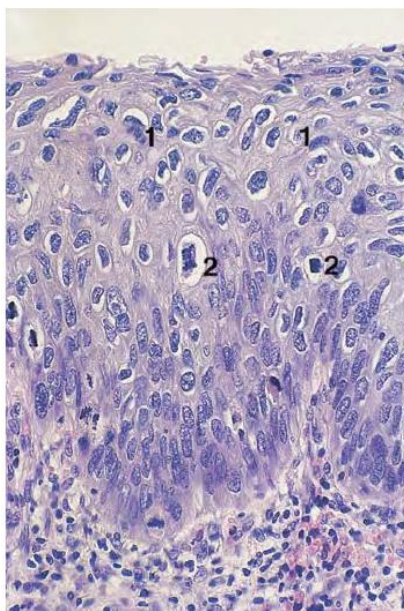


Figure 9 : Néoplasie intraépithéliale de grade intermédiaire (CIN2; CIN de haut grade; lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade) et l'infection à HPV.

Les modifications sont beaucoup plus florides que celles observées dans la Figure 8 avec la prolifération de cellules de type basal. Les cellules koilocytaires sont confinées à la moitié supérieure (1), mais les cellules

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

néoplastiques vraies, avec des noyaux démontrant une augmentation de la chromatine nucléairesans nucléoles apparents, sont présentes, ainsi que des mitoses, jusqu'à la moitié à partir de la base (2)[11].

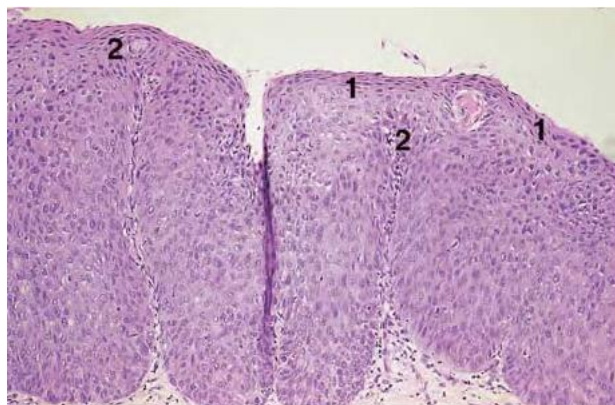


Figure 10 : Néoplasie intraépithéliale de haut grade (CIN3; lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade).

Atypie dans toute épaisseur de la muqueuse, avec prolifération de cellules suprabasales atteignant probablement les trois quarts de la hauteur de l'épithélium, suivie d'une maturation superficielle et d'un koilocytose aplatie et minimale (1). Il existe une configuration papillaire de l'épithélium avec des hauts vaisseaux (2)[11].

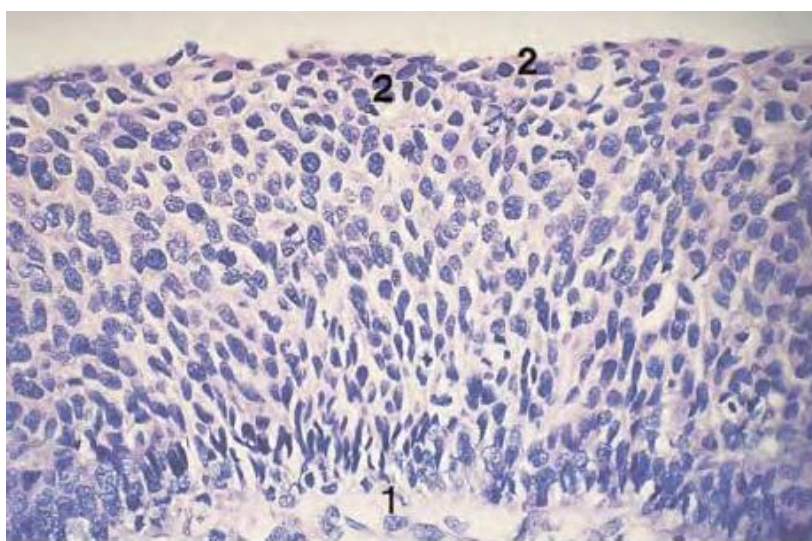


Figure 11 : Néoplasie intraépithéliale cervicale 3 (CIN3; lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade (LIEHG)).

Ces apparences sont un effacement total par des «petites cellules», les cellules suprabasales, présentant une caractéristique de chromatine néoplasique sans macronucléation évidente. Ceci est une variante basaloïde de CIN3 (LIEHG). Il y a une différenciation de surface difficilement détectable et donc pas de modification koilocytaire. Des mitoses sont présentes près de la surface (2)[11].

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

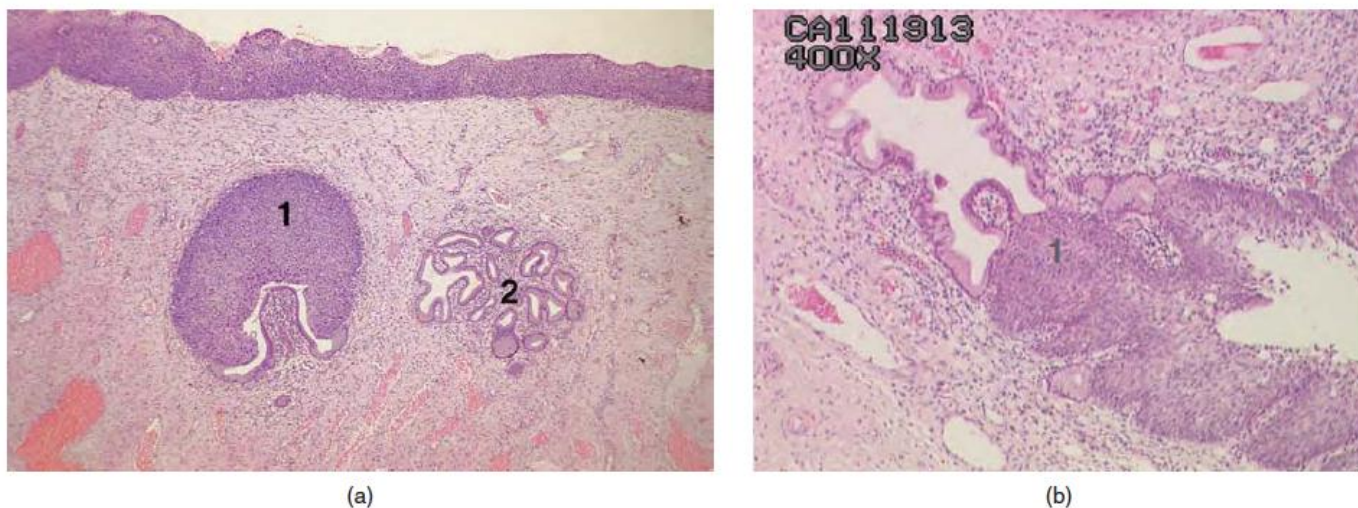


Figure 12 : Néoplasie intraépithéliale de grade 3.

a) Atteinte des cryptes par la néoplasie intraépithéliale cervicale 3 (CIN3; lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade (LIEHG)). En (2), on voit des profils de cryptes bénins non impliqués. (b) Une lésion CIN3 (LIEHG) (1) s'étendant dans une crypte cervicale. Les zones de l'épithélium glandulaire sont visibles vers le sommet de la crypte[11].

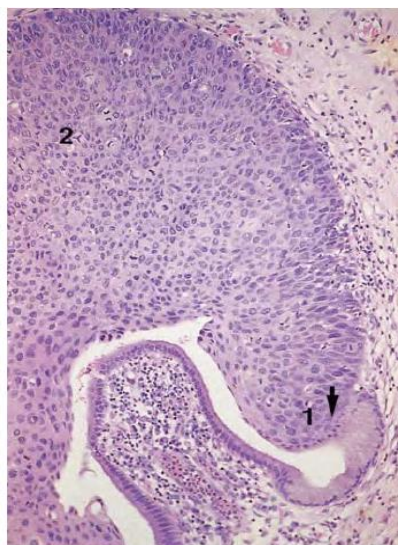


Figure 13 : Vue plus puissante des cryptes impliquées.

Notez le bord de poussée de la marge de la néoplasie intraépithéliale cervicale 3 (lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade) en (1) soulèvement (flèche) de la couche de cellules endocervicales atténuées et dégénératives de sa membrane basale. Il existe de nombreuses mitoses, y compris des métaphases tripolaires (2) [11].

En résumé, les principales caractéristiques histologiques des néoplasies intraépithéliales cervicales 2 et 3 / lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade sont:

- Les cellules sont moins matures et présentent une hyperchromasie

- Il y a augmentation de la mitose et un rapport nucléo-cytoplasmique élevé.
- Les cellules dysplasiques occupent plus des deux tiers de l'épaisseur de l'épithélium de surface[13].

3.3.2. Néoplasie intraépithéliale glandulaire cervicale et adénocarcinome in situ

✚ Néoplasie intraépithéliale glandulaire cervicale :

En 1953, Friedell et McKay ont utilisé pour la première fois le terme adénocarcinome in situ (AIS) pour décrire des lésions précancéreuses non invasives d'adénocarcinome cervical. Conformément aux données sur la pathogénie du cancer à cellules malpighiennes du col utérin, à travers une série de lésions épithéliales dysplasiques de plus en plus sévères, des lésions glandulaires avec un degré de dysplasie moindre que l'AIS ont été décrites histologiquement. Pour incarner ce concept, une variété de noms ont été proposés pour ces précurseurs, y compris la néoplasie intraépithéliale glandulaire cervicale (NIGC), la néoplasie glandulaire intraépithéliale cervicale (NIGC), ou simplement la néoplasie intraépithéliale glandulaire (NIG). Anderson en 1995 et Griffin et Wells en 1995 ont suggéré de limiter la NIGC à deux grades. Une NIGC de haut grade correspondrait à des lésions précédemment décrites comme étant de l'AIS, et toutes les autres lésions présentant un moindre degré d'atypie sont incluses dans la catégorie des NIGC de bas grade. Aux États-Unis, l'atypie glandulaire qui ne répond pas aux critères de l'AIS est parfois appelée dysplasie glandulaire. Cependant, ces deux termes : NIGC de bas grade et dysplasie glandulaire ont une très faible reproductibilité inter et intra-observateur. Il existe encore des opinions contradictoires concernant les lésions précurseurs de l'AIS. Par souci d'uniformité, certains auteurs, en particulier aux États-Unis, ont

préconisé l'utilisation de l'AIS pour tous les précurseurs glandulaires, alors que NIGC est le terme préféré dans le reste du monde pour les NIGC de bas grade et de haut grade[13].

✚ Critères histologiques pour l'anéoplasie glandulaire intraépithéliale cervicale / adénocarcinome in situ (Figures 15 et 16)

NIGC / AIS implique presque toujours la zone de transformation ou la JPC provenant le plus souvent de cellules cylindriques infectées par l'HPV.

Dans une proportion élevée de cas, NIGC / AIS est multifocal et montre une transition abrupte provenant de modifications glandulaires normales à des modifications atypiques. NIGC / AIS se caractérise par un encombrement épithélial, un élargissement nucléaire, des mitoses accrues et des corps apoptotiques, parfois, des modifications architecturales telles que des modifications papillaires ou cribriformes. Les sous-types de NIGC / AIS comprennent le type endocervical, le type endométrioïde, le type intestinal et le type tubaire. Il existe une longue liste des imitateurs histologiques à prendre en compte dans le diagnostic différentiel de la NIGC, notamment la métaplasie tubo-endométriale, l'endométriome et les modifications endocervicales réactives[11].

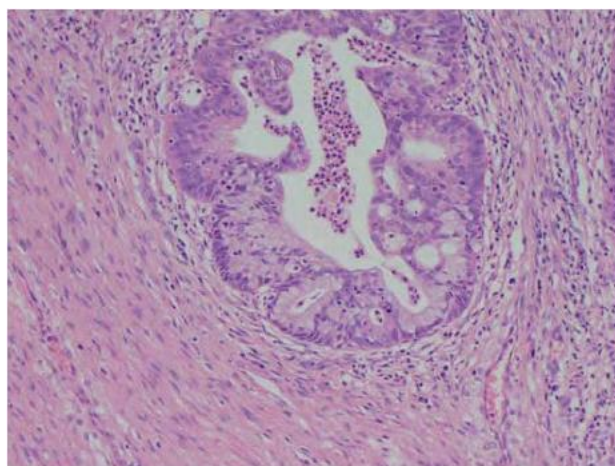


Figure 14 : Néoplasie intraépithéliale glandulaire cervicale de bas grade.

L'épithélium situé en bas de ce crypte est normal, et à l'opposé de l'extrémité supérieure du crypte, l'épithélium est piqueté, légèrement cribriforme, pseudo-stratifié et hyperchromatique. Il y a une transition abrupte caractéristique de l'épithélium endocervical normal à la NIGC[11].

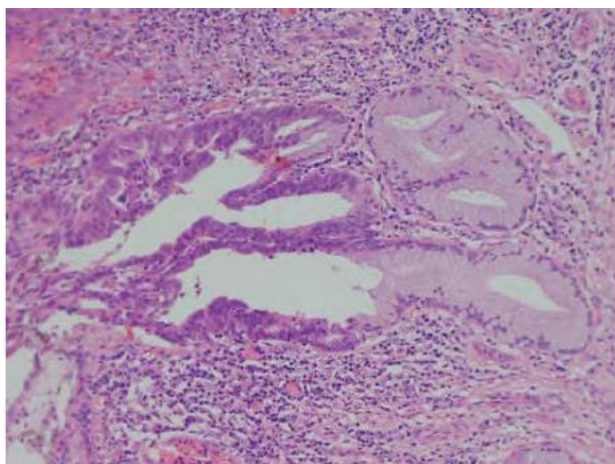


Figure 15 : Néoplasie intraépithéliale glandulaire cervicale de haut grade.

L'épithélium situé à droite du crypte est normal, et à l'opposé de l'extrémité gauche du crypte, l'épithélium est piqueté, légèrement cribriforme, pseudo-stratifié et hyperchromatique. Il y a une transition abrupte caractéristique de l'épithélium endocervical normal à la NIGC. L'atypie nucléaire est moins nette que celle observée dans la NIGC de bas grade[11].

En résumé, les principales caractéristiques histologiques des néoplasies intraépithéliales glandulaires cervicales / adénocarcinomes in situ sont :

- Il y a une transition nette de l'épithélium glandulaire endocervical normal en épithélium avec stratification, mitose accrue et hyperchromasie.
- La néoplasie intraépithéliale glandulaire cervicale / adénocarcinome in situ est très souvent multifocale[13].

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

Le cancer du col utérin est une maladie évitable car il possède le test de dépistage le plus efficace. Il existe trois modalités de prévention du cancer du col utérin:

- a. **Prévention primaire:** prévention de l'infection à HPV par l'abstinence sexuelle, un mode de vie sain et la vaccination contre le HPV;

- b. **Prévention secondaire:** détection et traitement de lésions précancéreuses par le dépistage;
- c. **Prévention tertiaire:** détection et traitement d'un cancer à un stade précoce.

3.4.1. Programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus:

L'objectif principal du dépistage du cancer du col de l'utérus est de prévenir les décès par cancer et d'améliorer la qualité de vie en détectant les cancers tôt et en les traitant efficacement. Ainsi, la décision d'introduire un programme de dépistage dans les services de santé publique dépend de la preuve que les avantages l'emportent sur les inconvénients du dépistage, la charge de morbidité, la disponibilité d'un test de dépistage approprié, un traitement efficace, des ressources adéquates et des services de santé efficaces. Deux grandes approches sont rapportées dans la littérature, à savoir le dépistage organisé ou le dépistage opportuniste.

Le dépistage organisé se distingue principalement du dépistage opportuniste par le fait que les invitations au dépistage sont délivrées à partir de registres de dépistage populationnel. Cependant, les programmes de dépistage organisés ont également une responsabilité centralisée pour d'autres éléments clés du processus, tels que les critères d'éligibilité, l'assurance qualité, le suivi et l'évaluation. Bien que le dépistage opportuniste prête également attention à ces problèmes, les éléments ne sont ni interdépendants et varient d'un centre à l'autre. Étant donné que les avantages potentiels du dépistage sont susceptibles de présenter des lacunes à l'une des nombreuses étapes du processus, un dépistage organisé et financé de manière appropriée devrait avoir une plus

grande capacité potentielle de produire un bénéfice maximal en matière de détection et de prévention précoces du cancer[14].

✚ Comparaison du dépistage organisé versus le dépistage opportuniste :

Les différences entre les pays proposant des programmes de dépistage organisés et ceux proposant un dépistage sur une base opportuniste, reposent souvent sur des philosophies d'offre des soins caractérisés comme des modèles planifiés par rapport aux modèles du marché libre. Les programmes organisés, qui sont par définition planifiés, sont généralement basés sur une approche de santé publique pour offrir de soins de santé, parfois appelée médecine socialisée.

Les programmes de dépistage organisés sont constitués d'éléments formant une structure cohérente offrant un système de soins standardisés, avec des directives de mises en œuvre au niveau national définissant les personnes à inviter, leur fréquence de dépistage et la manière dont les anomalies détectées par le dépistage doivent être suivies et traitées. Les programmes organisés contrôlent également la qualité de l'ensemble du programme et de ses différentes composantes par le biais de l'assurance qualité. L'assurance qualité implique la définition et la surveillance d'objectifs clés pour un certain nombre de paramètres de performance, tels que les taux de participation de la population, les taux de détection du cancer et les taux de faux positifs et de faux négatifs[14].

Le dépistage opportuniste dépend de la demande individuelle du public ou de ses conseillers en matière de santé qui le recommandent, car la plupart des individus ne font pas partie d'un système uniforme de rappel des appels. Le dépistage opportuniste implique moins de décisions formelles quant à l'opportunité de dépister, qui dépister et à quel intervalle le dépistage doit être effectué. L'assurance qualité peut être plus variable et il existe peu d'occasions de surveiller les réalisations et les échecs du service dans son ensemble. Le dépistage du cancer aux États-Unis est essentiellement opportuniste, à

l'exception de quelques programmes organisés dans le cadre de certains plans de soins de santé. Cependant, la plupart des personnes qui pourraient bénéficier du dépistage du cancer ne reçoivent pas d'invitation au dépistage de la part d'une autorité centrale. L'existence de taux de dépistage élevés aux États-Unis pour plusieurs cancers (notamment ceux du col de l'utérus et du sein) indique que le dépistage opportuniste peut atteindre un niveau élevé de couverture de la population, égal ou supérieur à celui des systèmes les mieux organisés[15]. Le tableau 4 résume les différences entre le dépistage organisé et le dépistage opportuniste.

Tableau 1 : Similarités et différences entre les aspects du dépistage organisé et du dépistage opportuniste[14].

Aspects du dépistage	Dépistage organisé	Dépistage opportuniste
Méthode de dépistage pour un type particulier de cancer	Fixe: choisi par le gouvernement / le département de la santé	Variable: choisie par un prestataire de soins de santé individuel ou individuel
But	Réduire l'incidence / la mortalité par cancer au niveau de la population	Réduire l'incidence / la mortalité par cancer au niveau individuel
Sensibilité du test	Le test le plus sensible peut ne pas être choisi pour un programme national. Des cibles de sensibilité pour les praticiens et les programmes sont établies et contrôlées pour améliorer les performances des tests.	Le test le plus sensible est généralement choisi. La sensibilité au niveau du praticien et du programme n'est généralement pas surveillée
Spécificité du test	Une spécificité élevée est importante pour réduire les coûts évitables en raison de la collecte inutile de résultats faussement positifs et des effets indésirables associés.	Une spécificité élevée est moins importante au niveau individuel
Intervalle du dépistage	Fixe: choisi pour maximiser les avantages pour la population à un coût raisonnable	Variable: choisie pour maximiser la protection d'un individu contre la morbidité / mortalité par cancer; généralement plus fréquent que dans les programmes organisés
Ressources financières disponibles	Limité au niveau de la population en	Limité au niveau de l'individu et

Aspects du dépistage	Dépistage organisé	Dépistage opportuniste
	ce qui concerne les politiques de dépenses de santé, en tenant compte de tous les aspects des soins de santé	limité aux décisions du plan de santé; dépend principalement des finances et du statut d'assurance de l'individu
Évaluation de la technologie de la santé	Doit être confirmé pour produire plus d'avantages que de dommages	L'efficacité ne doit pas nécessairement être démontrée
Assurance qualité	Les objectifs fixés doivent être atteints et sont surveillés. Les objectifs sont continuellement revus pour s'assurer que le dépistage offert est de la meilleure qualité possible	Les cibles peuvent être définies et peuvent ou non être surveillées
Taux participation ciblés	Spécifié et surveillé; des taux plus bas se traduisent par des efforts organisés d'amélioration	Peuvent être spécifiés ou non (c'est-à-dire par des plans de santé ou des agences de santé) ou contrôlés; peu de possibilités d'application systématique pour l'amélioration axée sur la population
Invitation personnelle	Fixe: toutes les personnes dans une tranche d'âge spécifiée	Variable: personnes en contact avec des professionnels de la santé qui recommandent le dépistage; les personnes occupant des emplois particuliers pour lesquels la couverture des soins de santé peut

Aspects du dépistage	Dépistage organisé	Dépistage opportuniste
		inclure le remboursement du dépistage; toute personne exposée au marketing direct au consommateur
Stratégies d'invitation	Actif: tous les membres de la population éligible sont invités	Passif: pas de stratégie cohérente
Viser l'égalité d'accès	L'égalité d'accès est intégrée à l'organisation du programme	L'égalité d'accès est souhaitée, mais l'allocation des ressources limite le potentiel des efforts de sensibilisation
Relation entre les invités et le risque de cancer	Les personnes invitées ne sont pas nécessairement les personnes les plus à risque, mais représentent le groupe d'âge le plus susceptible de tirer le meilleur parti du dépistage.	Les personnes invitées ne sont pas nécessairement les personnes les plus à risque. cette caractéristique peut entraîner une sur-sélection des personnes à faible risque et une sous-sélection des personnes à haut risque
Avantage	Maximisé pour la population dans la limite des ressources disponibles	Maximisé pour l'individu
Inconvénient	Minimisé pour la population dans la limite des ressources disponibles	Pas nécessairement minimisé

3.4.2. Prévention primaire : la vaccination

L'infection génitale à HPV est une IST. Le seul moyen sûr de prévenir l'infection est de s'abstenir de toute activité sexuelle ou de pratiquer une monogamie mutuelle dans les couples non infectés. Pour ceux qui sont sexuellement actifs, les préservatifs peuvent réduire le risque d'infection à HPV s'ils sont utilisés correctement tout le temps. Cependant, l'introduction récente du vaccin anti-HPV a augmenté le potentiel de réduction significative de l'incidence mondiale de l'infection à HPV et par la suite du cancer du col de l'utérus.

3.4.2.1. Le vaccin contre l'HPV:

Dans le cadre d'un travail initié au milieu des années 1980, le vaccin contre l'HPV a été mis au point parallèlement par des chercheurs du centre médical de l'université de Georgetown, de l'université de Rochester, de l'Institut National du Cancer aux États-Unis et de l'université du Queensland en Australie. En 2006, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé le premier vaccin préventif contre l'HPV, commercialisé par Merck & Co., sous le nom commercial de Gardasil, et au deuxième trimestre de 2007, le Gardasil avait été approuvé dans 80 pays. Un autre vaccin appelé Cervarix, commercialisé par GlaxoSmithKline, a été autorisé en Australie en juin 2007 et approuvé en Union européenne en septembre 2007. L'utilisation de Cervarix a été approuvée aux États-Unis en octobre 2009[16].

Les vaccins contre l'HPV sont des vaccins sous-unitaires fabriqués à partir de protéines majeures de l'enveloppe virale ou de la capside. Ces particules virales imitent la structure du virus natif mais ne contiennent aucun ADN viral [17]. Les vaccins induisent une réponse anticorps neutralisant les virus qui empêche l'infection initiale par les types d'HPV représentés dans les vaccins.

Cervarix est un vaccin bivalent qui protège contre les types HPV 16 et 18 qui sont responsables de 75% des cancers du col utérin. Par contre, le Gardasil est quadrivalent et protège contre les types HPV 6, 11, 16 et 18, et par conséquent, en plus de protéger contre le cancer du col utérin, il protège également contre les verrues génitales. Lors des essais cliniques réalisés auprès de femmes naïves au HPV, les deux vaccins sont efficaces à plus de 99% pour prévenir les lésions précancéreuses et par la suite le cancer du col de l'utérus associé aux types HPV 16 et 18 [18].

Les études récentes suggèrent que la protection est maintenue pendant au moins 6 ans, mais sur la base des réponses immunitaires, on s'attend à ce que la protection soit étendue davantage. Gardasil est également efficace à 99% dans la prévention des verrues génitales associées aux types HPV 6 et 11. Un résumé de l'efficacité des deux vaccins contre le cancer du col utérin est présenté dans le Tableau 1 [19].

Tableau 1 : Principaux résultats des essais cliniques des vaccins particules viraux imitant HPV [19]

Population d'étude	Issue	Vaccin quadrivalent	Vaccin bivalent
Jeune fille	Efficacité contre l'infection	Prouvée	Prouvée
	Efficacité contre CIN2+	Prouvée	Prouvée
	Efficacité contre CIN3+	Prouvée	Prouvée
	Efficacité contre la Néoplasie intraépithéliale de la vulve/Néoplasie intraépithéliale du vagin	Prouvée	Prouvée ^a
	Efficacité contre les verrues génitales	Prouvée	Pas de cible
	Efficacité contre l'infection anale	Non prouvée ^b	Prouvée
	Protection croisée partielle contre l'infection	Prouvée	Prouvée
	Protection croisée partielle contre CIN2+	Prouvée	Prouvée
	Efficacité thérapeutique	Aucun	Aucun
	Sécurité	Pas de consensus	Pas de consensus
Femmes d'âge	Efficacité contre l'infection	Prouvée	Prouvée ^a

Population d'étude	Issue	Vaccin quadrivalent	Vaccin bivalent
moyen	Efficacité contre CIN2+	Prouvée	Non prouvée
	Immunogénicité	Prouvée	Prouvée
	Sécurité	Pas de consensus	Pas de consensus
Jeune homme	Efficacité dcontre l'infection	Prouvée	Non prouvée
	Efficacité contre les verrues génitales	Prouvée	Pas de cible
	Efficacité contre l'infection anale de grade 2	Prouvée	Non prouvée
	Efficacité contre la néoplasie intraépithéliale anale	Prouvée	Non prouvée
	Sécurité	Pas de consensus	Pas de consensus
Les enfants	Efficacité contre l'infection	Non prouvée	Non prouvée
	Efficacité contre la maladie	Non prouvée	Non prouvée
	Immunogénicité	Prouvée	Prouvée
	Sécurité	Pas de consensus	Pas de consensus

CIN = Néoplasie intraépithéliale cervicale; ^a Résumés de congrès, non publiés; ^b « Non prouvée » indique qu'aucune donnée n'a été rapportée.

3.4.2.2. Programmes de vaccination:

L'objectif du programme d'immunisation contre l'HPV est de fournir trois doses du vaccin aux filles avant qu'elles atteignent l'âge où le risque d'infection à HPV augmente et par la suite elles risquent de développer un cancer du col de l'utérus. Ainsi, au Royaume-Uni, la vaccination est donc systématiquement recommandée à toutes les filles âgées de 12 à 13 ans. Cependant, Cervarix est agréé pour les individus à partir de 10 ans et Gardasil est autorisé à partir de 9 ans. Il existe également des preuves suggérant que les vaccins anti-HPV sont efficaces dans la prévention du cancer du col de l'utérus chez les femmes jusqu'à 45 ans, en particulier si elles n'avaient pas déjà été exposées à l'infection par le HPV. Le coût-bénéfice est toutefois réduit chez les femmes âgées en raison de la plus faible incidence de lésions chez les femmes infectées par l'HPV plus tard dans la vie [19]. Un protocole de trois doses d'injections intramusculaires, avec des intervalles de dosage flexibles si nécessaire;

Cervarix: 0, 1–2 et 6 mois et Gardasil: 0, 1 et 4 mois. Étant donné que les vaccins actuellement disponibles offrent une protection contre les types HPV 16 et 18 qui responsables de seulement 75% des cancers du col utérin, il est essentiel d'instituer également des mesures de prévention secondaires, même chez les femmes vaccinées. La société américaine sur le cancer recommande la vaccination systématique contre l'HPV chez les filles et les garçons à partir de 11 ou 12 ans. Elle peut être instaurée dès l'âge de 9 ans (American Cancer Society 2016). Il est également recommandé aux femmes de 13 à 26 ans et aux hommes de 13 à 21 ans qui n'ont pas encore commencé ou terminé la série. La vaccination contre le HPV est également recommandée jusqu'à l'âge de 26 ans pour les hommes homosexuels et pour ceux dont le système immunitaire est affaibli, y compris les personnes séropositives pour le VIH, s'ils n'ont pas déjà été vaccinés [20]. Dans une recommandation précédente, des membres du Groupe de travail sur le cancer du col utérin d'Afrique subsaharienne (2009) ne recommandaient pas la vaccination des hommes, mais ce groupe avait promis de réexaminer la décision lorsque davantage de preuves seraient disponibles et que la couverture vaccinale des femmes serait élevée.

Les programmes de vaccination contre l'HPV sont très variables en Afrique subsaharienne et restent très faibles, mais avec le soutien de partenariats public-privés tels que l'Alliance mondiale pour les vaccins et l'immunisation (GAVI), des progrès ont été réalisés. Avec le coût du vaccin anti-HPV réduit à 5\$ US par dose de vaccin dans le cadre du programme GAVI, le Rwanda, au cours de sa première année d'application, a réalisé une couverture vaccinale à trois doses de 93,2% parmi environ 98 762 filles éligibles en sixième année [19]. Au 1^{er} janvier 2012, seul le Rwanda disposait d'un programme national de vaccination contre l'HPV parmi les pays éligibles à GAVI [21] et seuls les pays d'Afrique du Sud dotés d'un programme [22]. Le programme rwandais était rendu possible grâce à un don initial de deux millions de doses du vaccin

quadrivalent Gardasil et de 250 000 tests de dépistage du HPV effectués par Qiagen [3], pendant trois ans. Au bout de 3 ans, le vaccin devait être proposé à un prix très avantageux. La figure n°16 donne l'état de mise en œuvre des programmes de vaccination à travers le monde.

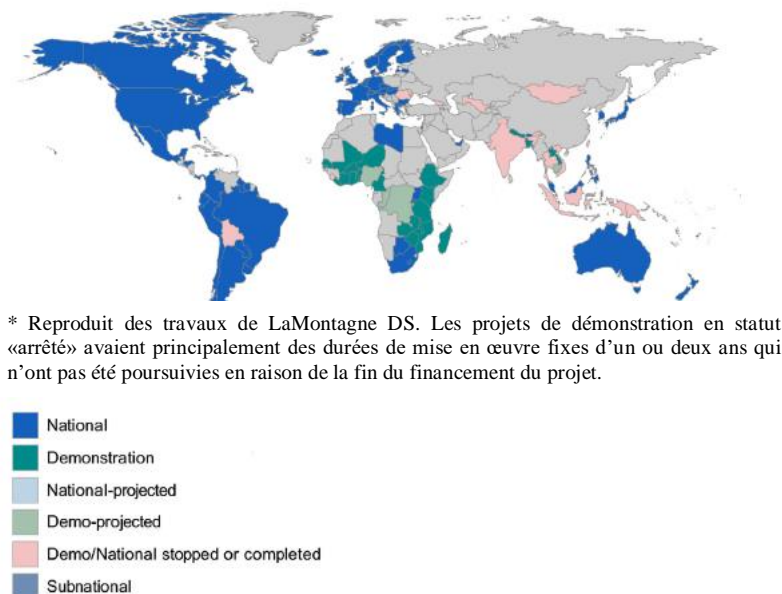


Figure 16 : Accumulation de l'expérience mondiale en matière de vaccin contre l'HPV, octobre 2016

3.4.2.3. Modélisation économique:

En utilisant un modèle économique, l'interface « Papilloma Rapid Interface » pour la modélisation et l'économie (PRIME), Jit et al. (2014)[21] ont estimé les avantages pour la santé et l'économie de la vaccination des filles contre l'HPV avant le début de l'activité sexuelle dans les pays éligibles à GAVI. Ils ont estimé que la vaccination de 58 millions de filles âgées de 12 ans avant le début de l'activité sexuelle dans le monde préviendrait 690 000 cas et 420 000 décès liés au cancer du col de l'utérus pour un coût de 4 milliards de dollars américains. Soixante-dix pour cent des cancers et 75% des décès évités surviendront dans des pays à revenu faible ou intermédiaire [21].

Une autre modélisation économique, basée sur Excel, a montré que la vaccination était rentable dans toute l'Afrique subsaharienne, avec 7,9 à 35,0 cas

de cancer du col utérin évités par 1 000 vaccinations. Les années de vie d'invalidité ajustées (DALY) devraient être évitées, avec une couverture vaccinale de 70% et une protection à vie contre les HPV 16/18, allant de 1,28 en République centrafricaine à 80 100 au Nigéria [22]. Le vaccin anti-HPV sera rentable dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne pour un coût de 5\$ US. C'est le prix actuellement proposé par les fabricants de vaccins à l'alliance GAVI, comparé au prix de 100\$ US le coût des vaccins dans les pays développés[22].

GAVI prévoit aider à vacciner jusqu'à un million de filles contre l'HPV d'ici 2015 dans certains pays et jusqu'à 20 millions de filles et de femmes dans 30 pays d'ici 2020 [3]. Au Mali dans le même ordre d'idée, une modélisation mathématique de l'utilisation du vaccin entraîne pour une couverture vaccinale de 30%, une réduction relative de l'incidence cumulée par personne de 33,3%. Cette réduction atteint 88,9% pour une couverture vaccinale de 90% [23].

Tableau 2 : Modèle de vaccination du cancer du col de l'utérus

Pays	Incidence du cancer (standardisée selon l'âge)	Nombre de cas évités par 1000 vaccinations	DALY évité ^a
AFR D			
Angola	30	15,19	10200
Bénin	35	21,83	6620
Burkina Faso	28,6	15,01	9660
Cameroun	24	12,12	8030
Cap vert ^b	34,9	21,66	260
Chad	19,9	10,12	4000
Les Comores	51,7	31,84	650
Guinée Équatoriale ^b	25	13,49	230
Gabon	24,4	15	520
Ghana	39,5	23,66	17270
Guinée Équatoriale ^b	56,3	35,01	11460
Guinée -Bissau	35,1	17,49	980
Libéria	41,8	24,7	3170

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

Madagascar	27,2	16,38	11320
Mali	37,7	17,63	9820
Mauritanie	35,1	20,39	2160
Maurice	12,9	11,75	160
Niger	15,6	8,62	5450
Nigéria	33	16,18	80100
Sao Tomé, Príncipe	23 ^c	13,97	80
Sénégal	34,7	19,21	9080
les Seychelles ^b	12,9 ^c	7,86	10
Sierra Leone	41,9	19,91	4040
Gambie	32,4	17,59	1300
Togo	30	19,65	3690
AFR E			
Botswana ^b	22,2	11,03	440
Burundi	49,1	29,84	6960
République du centre Afrique	19,4	9,16	1280
République démographique du Congo	21,3	10,13	30650
République du Congo (Brazzaville)	27,2	15,29	1800
Côte d'Ivoire	26,9	16,89	9240
Érythrée	12,9	8,15	1330
Éthiopie	18,8	10,26	27770
Kenya	23,4	11,89	16650
Lesotho	35	10,77	770
Malawi	50,8	22,32	14780
Mozambique	50,6	19,41	17710
Namibie ^b	15,8	8,94	410
Rwanda	34,5	19,27	6900
Afrique du Sud ^b	26,6	12,52	11090
Swaziland	50	17,24	550
République de la Tanzanie	50,9	25,84	41200
Ouganda	47,5	23,52	32180
Zambie	52,8	20,87	10030
Zimbabwe	47,4	27,39	10470
EMR D			
Djibouti	12,7	8,5	190
Somalie	20,3	10,89	3370
Soudan	7	4,68	4630

AFR D et EMR D: taux de mortalité élevé chez les enfants et les adultes; AFR E: taux de mortalité élevé chez les enfants et chez les adultes; ASR: taux d'incidence normalisé selon l'âge pour 100 000 habitants.

^aDALY évitées avec la vaccination contre l'HPV de 70% de la cohorte de filles âgées de 12 ans en 2012 avec un vaccin efficace à 100%.

^b Pays non éligibles au soutien de l'alliance GAVI.

^c Pas d'estimation spécifique disponible par pays.

3.4.3. Prévention secondaire :

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

🚩 Principe de base du dépistage du cancer du col de l'utérus

Le dépistage du cancer a pour but d'identifier les personnes asymptomatiques présentant un risque important de contracter le cancer, ce qui justifie des procédures de diagnostic supplémentaires.

Ci-dessous les principaux critères pour un programme efficace de dépistage du cancer:

- Le cancer est un problème majeur de santé.
- Le cancer est traitable à un stade précoce.
- Le test de dépistage est acceptable.
- Le test de dépistage est peu coûteux.
- Le test de dépistage a une sensibilité élevée (la majorité des sujets atteints du cancer devraient être testés positifs).
- Le test de dépistage présente une spécificité élevée (la grande majorité des sujets non atteints du cancer devraient présenter un résultat négatif).
- Il a été démontré que le dépistage réduisait la mortalité dans des essais randomisés contrôlés.
- Le dépistage s'est avéré un moyen rentable de contrôler ce cancer.

Le dépistage des lésions précancéreuses et du cancer invasif du col utérin est considéré comme une prévention secondaire. La prévention secondaire arrête la progression de la maladie une fois qu'elle a déjà commencé. Le nombre d'essais randomisés permettant d'évaluer l'impact du dépistage sur l'incidence et la

mortalité du cancer du col de l'utérus fait défaut. La majorité des données sur l'efficacité du dépistage provenaient d'études de cohortes et d'études cas-témoins. Une analyse complète des données réalisée par le CIRC a montré ce qui suit:

- a) Des programmes de dépistage bien organisés ont été efficaces pour réduire l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin.
- b) Dans les pays nordiques, la chute la plus importante des taux de mortalité cumulés a été enregistrée en Islande (84% de 1965 à 1982).
- c) La réduction la plus importante de l'incidence du cancer du col utérin a été observée chez les femmes âgées de 30 à 49 ans pour lesquelles le dépistage était le plus intense.
- d) La tranche d'âge cible d'un programme de dépistage était le déterminant le plus important de la réduction du risque que la fréquence du dépistage dans la tranche d'âge définie.
- e) L'intervalle de dépistage tous les deux ou trois ans s'est avéré aussi efficace que le dépistage annuel (tableau 3).
- f) L'effet protecteur de l'intervalle de dépistage de 5 ans dans le programme de dépistage organisé était toujours élevé, c'est-à-dire supérieur à 80%.
- g) Le dépistage tous les 2 ans coûte environ 50% plus cher que le dépistage tous les 3 ans.
- h) Le risque de développer un cancer invasif du col utérin est 3 à 10 fois plus élevé chez les femmes non dépistées. Le risque augmente également avec la longue durée suivant le dernier test de dépistage normal[8].

Tableau 2 : Efficacité (réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus) de programme de dépistage du cancer du col utérin basé sur un groupe d'âge cible et intervalle de dépistage [24].

	20 – 39 ans	40 – 54 ans	55 – 69 ans
Dépistage aux 3 ans	41%	69%	73%
Dépistage aux 5 ans	30%	63%	73%

Les quatre modalités principales de dépistage du cancer du col de l'utérus sont:

- a) la cytologie,
- b) l'inspection visuelle,
- c) le test HPV et
- d) la combinaison.

3.4.3.2. Dépistage cytologique du cancer du col utérin et de ses précurseurs:

Le Dr George Papanicolaou a proposé pour la première fois l'évaluation cytologique de cellules prélevées dans le col et le vagin dans les années 1940 (Pap test), puis en 1947, Ayre a introduit la spatule en bois. Le programme de dépistage par frottis cervical a réduit de manière significative l'incidence et la mortalité du cancer du col utérin (voir Dépistage du cancer du col utérin ci-dessus). Au Royaume-Uni, depuis l'instauration du programme de dépistage organisé du test de Papanicolaou en 1988, l'incidence et le taux de mortalité du cancer du col de l'utérus ont diminué de plus de 50%. Des études ont montré que le frottis cervical est très spécifique dans la détection du cancer invasif du col utérin et des lésions intraépithéliales malpighiennes de haut grade, bien qu'il soit moins spécifique dans les lésions de bas grade. Malheureusement, le frottis vaginal n'est pas très sensible. Les méta-analyses ont suggéré que la sensibilité du Pap test conventionnel simple pour la détection des CIN 2/3 ou plus était de 50 à 60% [25, 26]. Dans d'autres études transversales évaluant la précision des tests cytologiques réalisées dans des pays en développement, la sensibilité de ces tests variait entre 44 et 78% [27].

En général, les tests cytologiques ont un spectre de sensibilité plus large mais une spécificité élevée allant de 60 à 96% [26, 28, 29] et une faible sensibilité du frottis a été attribuée à une collecte d'échantillons médiocre, à une préparation incorrecte des lames et à des erreurs d'interprétation au laboratoire. Le taux de frottis faux négatif est compris entre 8 et 50%. Afin de réduire le taux de faux négatifs, un échantillon de l'endocol doit être prélevé. Beaucoup ont recommandé d'utiliser la cytobrosse pour prélever les échantillons de col de l'utérus, car celle-ci permet d'obtenir plus de cellules que la spatule d'Ayre et le coton tige (Figures 17 et 18).

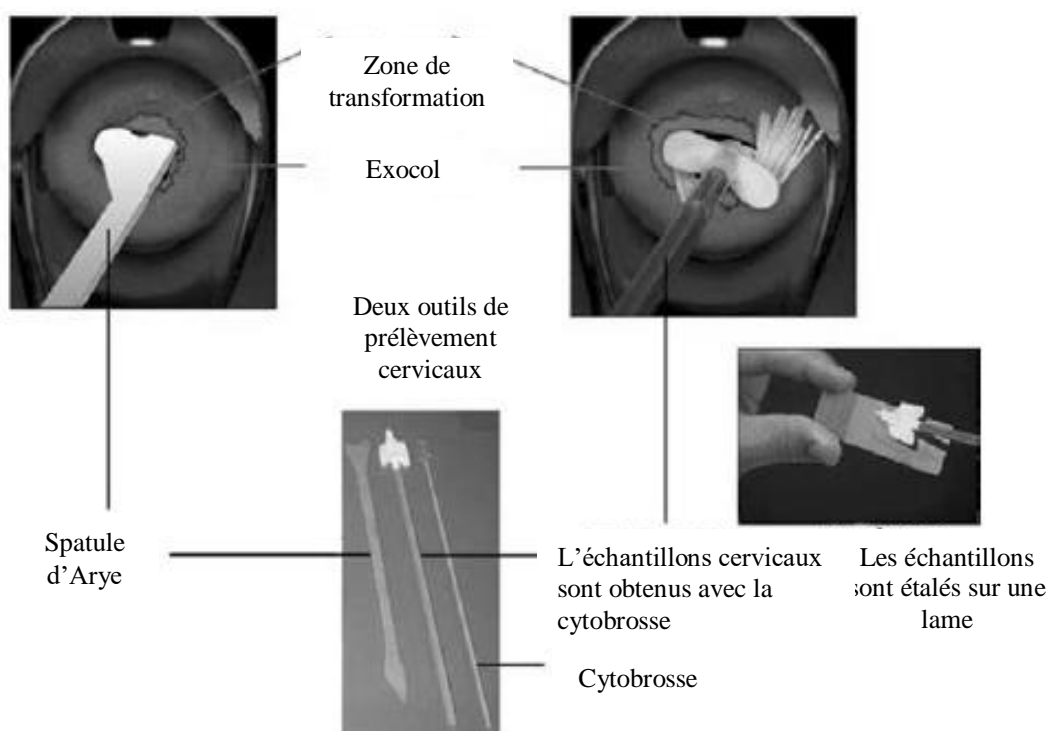


Figure 17 : Les échantillons et le frottis cervical.

Tirée et adaptée à partir des travaux de Noor R et al., [8].

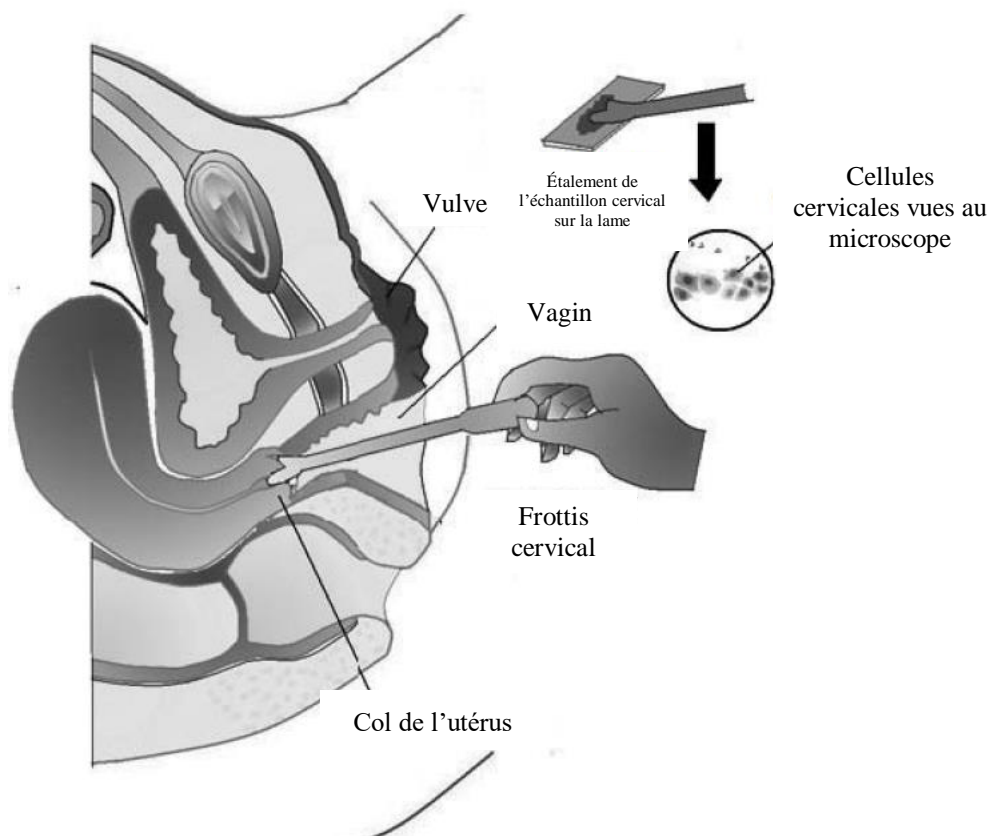


Figure 18 : Frottis, comment l'échantillonnage est effectué.

Tirée et adaptée à partir des travaux de Noor R et al., [8].

Le moment et les méthodes de collecte de l'échantillon du test de Papanicolaou sont très importants et il existe plusieurs astuces pour obtenir un Pap test optimal:

- a) Avant le frottis, il ne doit y avoir aucune douche vaginale et de toilette lavage vaginal, et le dernier rapport sexuel doit avoir eu lieu plus de 24 heures plus tôt.
- b) Le frottis vaginal ne doit pas être effectué pendant les règles et dans la semaine qui suit l'arrêt d'un traitement antimicrobien.
- c) Le frottis est réalisé avant le touché et aucun lubrifiant n'est utilisé sur le spéculum.
- d) Aucun acide acétique ne doit être utilisé avant le frottis.

- e) La spatule d'Ayre doit être tournée à 360 ° deux fois ou par cytobrosse à 180 ° et placée sur la même lame: Étalez le frottis sur la lame et passez le pinceau sur la même lame (Figure 18).

Fixation immédiate dans l'alcool: Utiliser un fixatif en aérosol à angle droit et à une distance de 20 cm de la lame ou immerger la lame dans un récipient contenant 95% d'alcool (éthanol) pendant au moins 5 minutes. Actuellement, il existe deux types de tests cytologiques: (1) cytologie conventionnelle et (2) cytologie en phase liquide[8].

Cytologie en phase liquide:

La cytologie en phase liquide a été introduite au milieu des années 90 pour accroître la sensibilité et la spécificité du dépistage cervical. Dans le Pap test conventionnel, 80% de l'échantillon de cellules de la patiente contenant d'importantes informations diagnostiques sont abandonnées sur les outils de prélèvement. Pour la cytologie en phase liquide, la technique de prélèvement est similaire à la méthode conventionnelle. Les échantillons sont lavés dans un milieu à base d'éthanol et une monocouche de cellules cervicales est étalée sur une lame. Parce que les cellules ne sont pas étalées, elles ne s'agglutinent pas et tous les échantillons sont conservés. Les échantillons restants peuvent également être utilisés pour le test ADN HPV. De nombreuses études ont comparé la précision de la cytologie en phase liquide par rapport la cytologie conventionnelle; cependant, les résultats ont été incohérents. Un essai randomisé contrôlé groupé portant sur 89 784 femmes âgées de 30 à 60 ans indique que la cytologie en phase liquide ne donne pas de meilleurs résultats que les tests de Pap conventionnel en termes de sensibilité relative et la valeur prédictive positive pour la détection des lésions précancéreuses du col utérin [30]. Un essai randomisé contrôlé réalisé par Ronco, portant sur 45 000 participantes, a montré que :

- a) la cytologie en phase liquide a une sensibilité qui n'est pas statistiquement différente de celle de la cytologie conventionnelle pour la détection de la néoplasie intraépithéliale cervicale de grade 2 ou plus;
- b) il y avait plus de résultats positifs avec la cytologie en phase liquide et
- c) il y avait une réduction importante du frottis insatisfaisant dans le groupe cytologie en phase liquide (de 4,1% à 2,6%).

Le coût par test de cytologie en phase liquide est plus élevé que le Pap test conventionnel, mais cela est compensé par une réduction du nombre d'échantillons inadéquats, des tests répétés et du temps de dépistage ainsi que la possibilité d'effectuer des tests supplémentaires à partir du même échantillon cervical. Le principe du test de Papanicolaou est illustré sur la Figure 19.

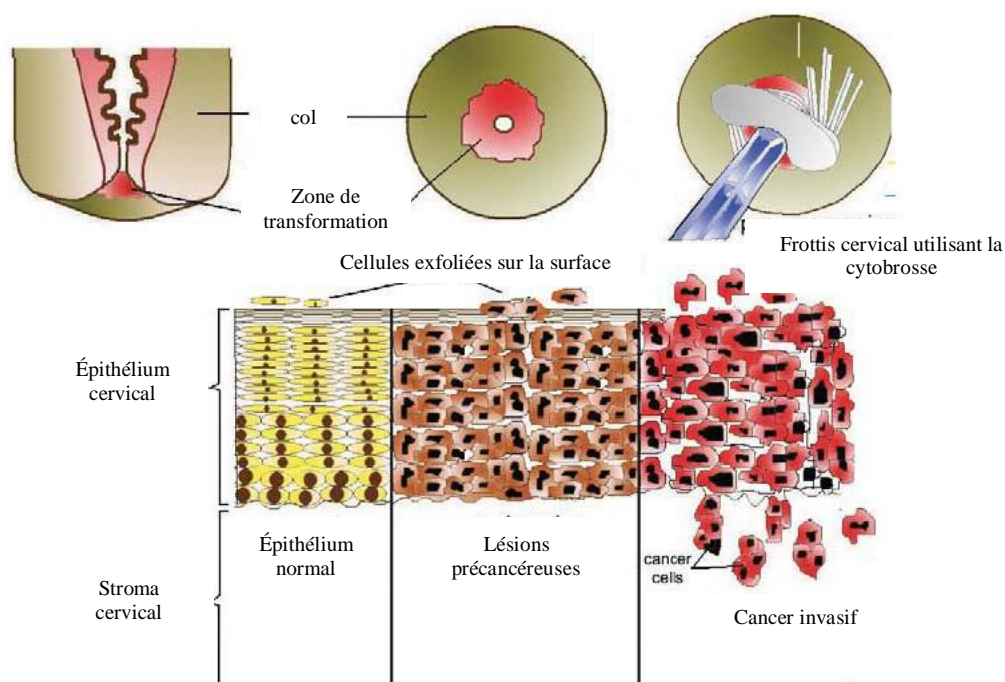


Figure 19 : Principe du Pap test.

Lors du frottis, les cellules exfoliées à la surface de l'épithélium cervical sont obtenues. Ces cellules sont représentatives de la pathologie cervicale sous-jacente.

Tirée et adaptée à partir des travaux de Noor R et al., [8].

L'interprétation du frottis est présentée dans le Tableau n°?.

Tableau 3 : Interprétation des frottis cytologiques selon le système de classification de Bethesda 2014

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

Interprétation des frottis cytologiques selon Bethesda 2014
• Atypiques
○ Cellules endocervicales (non spécifié ailleurs ou spécifier en commentaire)
○ Cellules glandulaires (non spécifié ailleurs ou spécifier en commentaire)
• Atypiques
○ cellules endocervicales, en faveur les néoplasies
○ cellules glandulaires, en faveur les néoplasie
• Adénocarcinome endocervical in situ
○ Endocervical
○ Endométrial
○ Extra-utérine
○ non spécifié par ailleurs (NOS)
Autres néoplasmes malignes (préciser)

Inspection visuelle:

L'inspection visuelle consiste à visualiser directement le col après application d'une solution d'acide acétique à 3–5% (IVA) ou du Lugol fort (IVL). Le résultat est obtenu immédiatement et le traitement peut être effectué dans les mêmes conditions. L'inspection visuelle est une méthode de dépistage potentielle dans les pays où les ressources sont limitées. Lors de la réalisation de l'IVA, les lésions CIN deviennent blanches quelques minutes après l'application de l'acide acétique. On pense que l'effet de l'acide acétique dépend de la quantité de protéines nucléaires et de cytokératines présentes dans l'épithélium cervical, qui sont augmentées dans les CIN. L'alternative à IVA est l'IVL; au lieu de l'acide acétique, l'IVL utilise du Lugol fort, qui est absorbé par les cellules cylindriques normales, les cellules cervicales contenant du glycogène, tandis qu'un épithélium anormal reste non coloré ou négatif à l'iode[8].

Les étapes de réalisation du test IVA/IVL :

- a) Conseil;
- b) technique visuelle non recommandée chez les femmes ménopausées;
- c) examen au spéculum;

- d) ajustement de la source de lumière pour obtenir la meilleure vue possible du col de l'utérus;
- e) utilisation d'un coton-tige pour éliminer tout écoulement, sang ou mucus;
- f) identification de la JPC et de la zone qui l'entoure
- g) application d'acide acétique à 3–5% ou de la solution de Lugol sur le col de l'utérus puis attente pendant 1 à 2 minutes (IVA est positif si l'épithélium devient blanc, tandis que IVL est positif s'il n'y a pas d'absorption d'iode; l'absorption d'iode est manifestée par l'épithélium brun foncé), Figure 20;
- h) Documentation;
- i) utilisation d'un coton-tige frais pour éliminer toute trace d'acide acétique ou d'iode restante sur le col et dans le vagin[8].

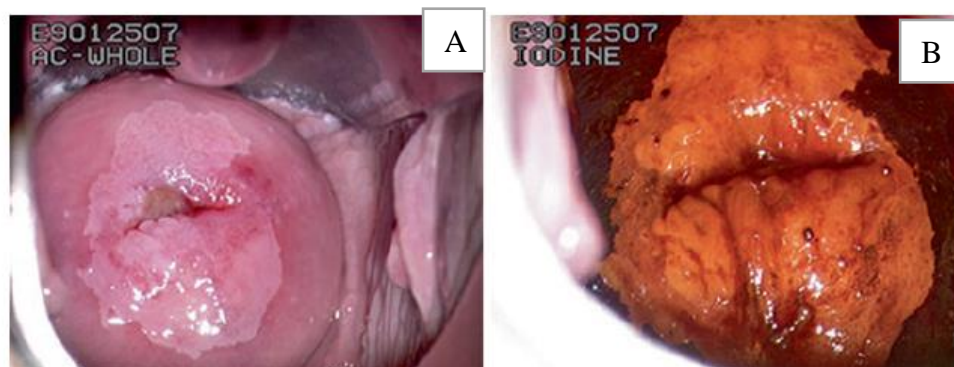


Figure 20 : Résultat du test d'inspection visuelle IVA/IVL

A = IVA positif; B = IVL.

Tirée et adaptée à partir des travaux de Adedeji et al., [16].

Les grandes études transversales évaluant l'IVA et l'IVL (pour la détection de LIEHG) impliquant plus de 56 000 femmes ont rapporté les résultats suivants [28]:

- a) IVA (données groupées), sensibilité: 76,8% (IC_{95%} : 74,2–79,4%);
spécificité: 85,5% (IC_{95%} : 85,2–85,8%), valeur prédictive positive: 9,4%

(IC_{95%} : 8,8–10,8 %) et valeur prédictive négative: 99,5% (IC_{95%} : 99,4–99,6%);

b) étendue de la sensibilité de l'IVA: 56,1–93,9%, étendue de la spécificité: 74,2–93,8%;

c) IVL (données groupées), sensibilité: 91,7% (IC_{95%} : 89,7–93,4%), spécificité: 85,4% (IC_{95%} : 85,1–85,7%), valeur prédictive positive: 10,9% (IC_{95%} : 10,2–11,6 %), valeur prédictive négative: 99,8% (IC_{95%} : 99,7–99,9%).

Une méta-analyse montre que le dépistage par IVA ou IVL permet de détecter le cancer du col de l'utérus et ses précurseurs avec une précision aussi bonne, voire meilleure, que le frottis standard, bien que l'IVA et l'IVL soient moins spécifiques par rapport au test de Papanicolaou; cependant, elles sont plus sensibles pour la détection des lésions précancéreuses [31, 32]. Il existe des preuves que l'IVL est au moins aussi spécifique que l'IVA, mais plus sensible que l'IVA. Comme la cytologie, l'IVA et l'IVL peuvent être moins efficaces chez les femmes âgées de 50 à 60 ans en raison de la tendance de la zone de transformation à se rétracter dans le canal endocervical.

L'inspection visuelle a également été évaluée dans le cadre d'une approche de dépistage et de traitement (approche «voir et traiter» en une seule visite). Les patientes ayant un test de dépistage positif se sont vu proposer un traitement immédiat au cours de la même visite. Le traitement était une cryothérapie. Les preuves provenant d'études publiées indiquent que la cryothérapie est un traitement efficace, sûr et acceptable avec un taux de guérison supérieur à 86% si elle est réalisée par du personnel qualifié. Sankaranayanan et ses collègues avaient évalué l'efficacité, la sécurité et l'acceptabilité de «voir et traiter» avec l'IVA et la cryothérapie par des infirmières lors d'une étude de dépistage du cancer du col utérin en Inde (N = 2513). Les infirmières ont été formées à la réalisation d'IVA, de colposcopie et de cryothérapie. Les femmes présentant une

impression colposcopique de lésions de bas grade ou de haut grade ont été avisées de la cryothérapie immédiate après une biopsie dirigée (voir tableau 4). Le taux d'acceptabilité était d'environ 75%. Les taux de guérison des CIN 1 et 2–3 étaient respectivement de 81,4% et 70,6%. Dans cette étude, «voir et traiter» avec la cryothérapie a eu pour résultat que 40% des femmes ont été traitées inutilement.

Tableau 4 : Critères de cryothérapie immédiate en approche « voir et traiter »

Critère pour la cryothérapie immédiate
1. La lésion concerne moins de trois quadrants de la zone de transformation.
2. Aucune extension de la lésion dans le canal endocervical
3. Pas d'extension de la lésion sur les parois vaginales
4. Toute la lésion pourrait être recouverte par la cryosonde
5. La JPCest visible dans son intégralité
6. Aucune suspicion clinique ou colposcopique de cancer invasif

Source: Sankaranarayanan et al.,[33].

3.4.3.3. Dépistage à l'aide du test HPV:

L'ADN du HPV est identifié dans presque tous les cas de cancer du col utérin (99,7%) vérifiés dans le monde [7]. En avril 2003, la FDA a approuvé le test HPV utilisant Hybrid Capture 2 en tant que test de dépistage principal pour les femmes de plus de 30 ans. Ce test est actuellement intégré au programme national de dépistage américain. La spécificité du test HPV s'est avérée plus élevée chez les femmes de plus de 30 ans. La reconnaissance du cancer du col utérin par HPV oncogène a conduit à la mise au point de plusieurs mesures de prévention par des nouvelles technologies pour le cancer du col utérin:

- a) Test d'ADN à HPV;
- b) Test d'ARN à HPV;

- c) Marqueurs moléculaires liés à l'infection à HPV;
- d) Vaccin HPV.

✚ Test HPV en tant que test de dépistage principal du cancer du col utérin:

Le rôle du test HPV en tant que dépistage primaire potentiel du cancer du col utérin a été évalué dans différentes études. Sherman et ses collègues ont évalué près de 21 000 femmes, suivies pendant 10 ans à partir de 1992, ils ont découvert que le risque de développer une CIN3 + après un test de Pap > ASCUS ou un test HPV positif ou les deux, était de près de 7%, contre 0,79% pour les femmes dont le test était négatif [34]. Par conséquent, la combinaison de la cytologie négative et du test HPV négatif fournit une forte assurance que les femmes seront indemnes de la maladie pendant de nombreuses années.

Dans l'étude HART (HPV en plus des tests de routine), 11 085 femmes âgées de 30 à 60 ans ont été recrutées. Les femmes ayant une cytologie limite et un HPV oncogène positif (utilisant Hybrid Capture 2) ont été sélectionnées et randomisées pour une colposcopie immédiate ou pour une surveillance par un test HPV répété avec cytologie à 12 mois. Le test HPV s'est trouvé plus sensible (97,1% contre 76,6%) pour la détection de CIN2+ par rapport au frottis sans augmentation du taux de référence à la colposcopie. L'étude randomisée intitulée « Essai canadien de dépistage du cancer du col utérin » avait recruté plus de 10 000 femmes âgées de 30 à 69 ans pour comparer le frottis conventionnel au test Hybrid Capture 2 ADN à HPV dans le dépistage du cancer du col de l'utérus. Toutes les participantes à l'essai ont été randomisées pour recevoir un test cytologique ou un test HPV en premier, suivi d'un second test avec le critère principal d'évaluation CIN2 +. La sensibilité et la spécificité du test HPV seul étaient respectivement de 97,4% et 94,3%. La sensibilité du test HPV seul était supérieure au frottis Pap seul (56,4%), au frottis avec réflexe HPV (53,8%) et au

HPV avec réflexe Pap (53,8%). Le test HPV avec frottis réflexe s'est avéré avoir la spécificité la plus élevée de 99,1%. L'approche présentant la sensibilité la plus élevée (100%) était le test HPV plus le test de Pap, bien que la spécificité soit inférieure (92,5%) avec un taux plus élevé de référence à la colposcopie (7,9%) [35, 36]. Le tableau n°6 représente le résumé des différents tests de dépistage.

Tableau 3 : Résultats d'essais randomisés comparant différents tests de dépistage seul ou en combinaison.

Essai randomisé canadien sur le dépistage du cancer du col utérin (pour la détection de CIN2+) ^a					
Test	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)	Taux de colposcopie (%)
HPV seul	97,4	94,3	7,0	100	6,1
Frottis seul	56,4	97,3	8,5	99,8	2,9
Frottis avec réflexe HPV	53,8	98,7	14,9	99,8	1,6
HPV avec réflexe frottis	53,8	99,1	21,4	99,8	1,6
HPV + frottis	100	92,5	5,5	100	7,9

^aMayrand et al. , [37].

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

Cryothérapie :

La cryothérapie est une méthode destructrice connue pour le traitement des dysplasies cervicales de bas grade. Le mot Cryo est dérivé du mot grec "Kryos" qui signifie froid comme de la glace[38]. La cryothérapie est l'utilisation thérapeutique à froid. Elle est réalisée à l'aide de réfrigérant CO₂ ou N₂O comprimé dans le but de créer une boule de glace avec une profondeur de

congélation indiquant une berge périphérique de 4-5 mm. L'hypothermie produite par la boule de glace entraîne la formation de cristaux dans les tissus cervicaux, entraînant leur destruction. Si un excellent contact entre la pointe de la cryosonde et l'exocol est obtenu, la cryothérapie à base de N₂O peut atteindre un point de congélation jusqu'à - 89 °C et un système à base de CO₂ peut atteindre - 68 °C au cœur de la boule de glace et des températures d'environ -20 °C sur les bords[38]. Les cellules soumises à -20 °C pendant une minute ou plus subiront une cryonécrose. La cryothérapie est réalisée selon une technique de double congélation ou de congélation simple. La technique d'une double congélation consiste à appliquer du liquide de refroidissement en continu pendant 3 minutes, suivies immédiatement d'une décongélation de 5 minutes, suivies d'une autre congélation de 3 minutes. La technique de congélation unique consiste à congeler en continu pendant 5 min[38].

Actuellement, la technique cryothérapie de double congélation est un traitement accepté pour une dysplasie légère à modérée du col utérin [39]. Le succès de la cryothérapie dépend de cinq facteurs: l'anatomie de la patiente, la pathologie, l'équipement, la technique et la compétence du médecin. La localisation de la lésion, l'approvisionnement vasculaire et l'implication potentielle dans les cryptes incluent la variabilité anatomique. La taille de la lésion et la gravité de la maladie déterminent les facteurs pathologiques. Pour que la cryothérapie soit efficace, il faut visualiser la totalité de la jonction pavimento-cylindrique, les femmes présentant une colposcopie non satisfaisante ne doivent pas être traitées par cryothérapie. En outre, pour obtenir de meilleurs résultats avec la cryothérapie, l'intégralité de la lésion doit être visualisée et ne doit pas aller vers le canal de plus de 5 mm. Une extension minimale de congélation de 7 mm sous forme de zone de récupération de 2 mm et de zone létale de 5 mm est cliniquement nécessaire pour un traitement satisfaisant de la CIN [40]. Diverses études ont démontré que l'implication d'une néoplasie

intraépithéliale cervicale (CIN) dans les cryptes endocervicales (glande) pouvait pénétrer jusqu'à 3,8 mm dans le col de l'utérus. Une congélation entraînant une mort cellulaire de 4 mm devrait éliminer efficacement 99,7% des lésions avec atteinte des glandes. Les recommandations actuelles sont de produire une boule de glace avec un écart latéral de 5 mm pour y parvenir [41]. La technique destructrice la plus privilégiée pour la CIN est la cryo-coagulation. Les CIN de petite taille ($< 2,5 \text{ cm}^2$) répondent favorablement à la cryo-coagulation, mais les lésions plus grandes ($> 2,5 \text{ cm}^2$) ont un taux d'échec plus élevé [42]. L'Alliance pour la prévention du cancer du col utérin (ACCP) a procédé à une revue systématique de la littérature sur l'utilisation de la cryothérapie comme option de traitement ambulatoire pour les femmes atteintes de CIN, précurseur du cancer du col utérin, et a conclu que la cryothérapie produisait un taux de guérison global de 89,5%. Les données suggèrent que, globalement; la cryothérapie est aussi efficace que les autres méthodes de traitement ambulatoires. La cryothérapie a entraîné des taux de guérison plus élevés pour les lésions moins graves (CIN 1 et CIN 2), tandis que les lésions plus sévères (CIN 3), en particulier les plus grandes lésions s'étendant dans le canal endocervical, ont des taux de guérison inférieurs [43]. Les Lignes directrices consensuelles de 2001 préconisent l'utilisation de la cryothérapie comme méthode de traitement acceptable des CIN1 et des CIN 2 / CIN 3, à condition qu'un suivi approprié soit effectué.

❖ **Indication de la cryothérapie :**

Indiqué uniquement pour le traitement de la dysplasie malpighienne prouvée par biopsie après un examen colposcopique adéquat. Souvent réservé aux lésions de niveau CIN 1 et 2. Il peut y avoir un taux de récurrence plus élevé par rapport à la RAD pour les lésions de niveau CIN 3, probablement en raison de la plus grande implication glandulaire avec CIN [38].

❖ **Contre-indication de la cryothérapie :**

- Lésions s'étendant dans le canal endocervical.
- La cryothérapie cervicale doit être évitée pendant la grossesse.
- Les grandes lésions qui ne peuvent pas être recouvertes par la cryosonde.
- Cervicite active
- Lésions invasives[38].

❖ **Avantages de la cryothérapie :**

- Les blessures graves ou les complications sont rares.
- Elle est rapide et facile à apprendre et à exécuter.
- Elle peut être faite facilement en ambulatoire avec un équipement relativement simple et peu coûteux.
- Aucune anesthésie requise.
- Elle peut être exécutée rapidement et n'interfère pas avec les activités quotidiennes.
- Les risques de saignements abondants sont minimes pendant ou après la procédure.
- Il s'agit du traitement le moins coûteux et le plus largement disponible pour la CIN.
- Il n'y a apparemment que peu ou pas d'effet sur la fertilité ou le travail[38].

❖ **Inconvénients de la cryothérapie :**

- Forte décharge pendant plusieurs semaines après la cryothérapie.
- Crampes utérines.
- Les saignements et les infections sont des problèmes rares au cours de la période de réparation.

- La sténose cervicale.
- Contrairement aux thérapies par résection, il ne peut y avoir d'examen histologique de la totalité de la lésion.
- Les frottis et la colposcopie futurs peuvent être plus difficiles après la cryothérapie. La jonction pavimento-cylindrique a tendance à migrer plus profondément dans l'orifice cervical, ce qui rend difficile le prélèvement de l'endocol.
- Échec thérapeutique[38].

❖ **Suivi après traitement par cryothérapie :**

La plupart des patientes présentent un écoulement et souvent odorant pendant le premier mois après la cryothérapie. Cette décharge résulte de la desquamation du tissu mort et de l'exsudat du site de traitement. La patiente doit s'abstenir de tout rapport sexuel et d'utilisation de tampons pendant 3 semaines après la cryothérapie afin de permettre le renouvellement de l'épithélium du col[38]. Le premier frottis de suivi doit être effectué dans un délai de 3 à 6 mois, car le frottis n'a aucune valeur pendant la phase de dessiccation ou de régénération, qui dure au moins 3 mois. Si ce frottis et les frottis suivants sont normaux, les frottis Pap doivent être répétés tous les six mois pendant deux ans à compter du traitement. Dans le cadre du dépistage basé sur l'IVA/IVL, ces tests doivent être repris pendant le suivi en suivant le même protocole décrit ci-haut. La plupart des récurrences surviendront dans les 2 ans suivant le traitement. Des frottis annuels peuvent être recommandés par la suite. Si l'un des tests de suivi est positif, recommencez comme s'il s'agissait d'une nouvelle dysplasie pour la première fois.

Si le frottis de suivi est anormal, une colposcopie avec biopsie dirigée est généralement réalisée. D'autres méthodes de traitement (généralement la RAD) sont préférées si une maladie persistante est découverte[38].

Utilisation de l'électro-résection à l'anse de la zone de transformation ou RAD :

Un système d'électrocautérisation capable de coupe / coagulation (et comprenant de préférence une fonction d'aspiration), une pièce à main isolée avec des commandes et diverses tailles de grandes anses métalliques minces s'insérant dans la pièce à main sont nécessaires. Des électrodes de cautérisation à billes sont également nécessaires pour contrôler les saignements. Ces systèmes de cautérisation bipolaires nécessitent la fixation d'une plaque négative (terre) sur la patiente[44].

La RAD est couramment pratiquée sous analgésie locale. La solution de lignocaïne à 1% est injectée de manière circulaire autour du col à l'aide d'une seringue dentaire et d'une aiguille fine. Si un saignement est anticipé, vous pouvez également injecter dans le tissu cervical 2 à 4 ml d'une dilution de 1 à 20 de nipressine. La RAD est réalisée en plaçant d'abord l'anse au bord de la lésion en laissant une marge libre de 1–2 mm. Le bouton de commande 'coagulation' ou 'blend' sur la pièce à main est ensuite pressé pour permettre au courant de circuler. Une excision en forme de cône de la zone de transformation est réalisée en recouvrant le tissu cervical lorsque la main est déplacée doucement dans une courbe unidirectionnelle. La pièce cervicale est envoyée pour histologie[44]. Les points de saignement sur le col de l'utérus sont cautérisés à l'aide d'électrode à anse. La procédure est terminée s'il n'y a pas de saignement. Un tampon hygiénique est inséré dans le vagin pour être retiré au bout de 4 heures. Les rapports sexuels sont activement déconseillés pendant les 4 prochaines semaines. Les résultats sont discutés avec la patiente lorsqu'ils sont disponibles. Une visite de suivi est organisée 4 mois plus tard. Dans certains cas, la RAD est réalisée sous anesthésie générale. Cela reconfortera peut-être la patiente, mais annulera les caractéristiques de la RAD qui sont basées sur la

réduction des coûts grâce à l'analgésie locale. La RAD peut être réalisée même si la limite supérieure de la lésion ne peut pas être identifiée par une colposcopie. Dans cette situation, une RAD plus profonde doit être réalisée [44]. De même, si une patiente présente une lésion de haut grade et qu'aucune lésion n'est visible, la RAD peut être utilisée pour identifier une lésion endocervicale. Les résultats histologiques de RAD incluront fréquemment une référence à l'artefact de cautérisation. Cet artefact est à prévoir, car la coagulation et la coupure ont lieu pendant la RAD. Dans certains cas, cet artefact entraînera une incertitude de la part de l'histopathologiste quant à l'exhaustivité de l'excision. Montz et al. [45] ont rapporté que l'artefact de chaleur excluait une évaluation complète de la berge endocervicale dans 44% des 50 cas et de la berge exocervicale dans 20% des 50 cas. Les pièces étaient encore considérées comme suffisantes pour l'interprétation dans 46 cas sur 50 (92%). Baggish et al. [46] ont comparé les zones de dommages thermiques dans les RAD et les conisations au laser. L'artefact de coagulation exocervical moyen était de 0,187 mm pour la RAD et de 0,164 mm pour les pièces de laser. L'artefact endocervical mesurait 0,295 mm dans les pièces de RAD et 0,137 mm dans les pièces laser. Aucune différence significative n'a été trouvée dans l'interprétation des berges ou l'histologie avec l'une ou l'autre technique. Dans une étude similaire, Wright et al. [47] n'ont trouvé aucune différence significative dans l'épaisseur des artefacts. Des amas de carbonisation étaient occasionnellement présents dans les pièces de laser. Dans tous les cas, une évaluation histopathologique était possible. Plus récemment, Nagar et al. [48] ont fait état d'un essai contrôlé randomisé mené auprès de 49 patientes utilisant la fonction «mélange» ou «coupe» lors de l'exécution de la RAD. Sur la berge exocervicale, aucune différence significative dans l'épaisseur de l'artefact n'a été détectée. Au niveau de la berge endocervicale, une différence significative a été constatée entre les pièces «coupées» (0,325 mm) et «mélangées» (0,382 mm). Toutes les pièces

étaient histo-pathologiquement évaluables. La technique utilisée n'a pas eu d'impact sur la détection des lésions précancéreuses persistantes ou récurrentes lors du suivi. Les procédures de RAD sont considérées comme sûres et de faible morbidité [49]. Cependant, les complications ne sont pas absentes. Dans une revue rétrospective de 557 patientes, Dunn et al. [50] ont rapporté un taux global de complications de 9,7% divisé en complications majeures de 0,6% et complications mineures de 9,1%. Les complications mineures incluaient des douleurs abdominales (14 patientes), des saignements vaginaux (26 patientes dont sept nécessitaient un traitement médical et un traitement compressif), des pertes vaginales (six patientes) et des spasmes de la vessie (une patiente). Les complications majeures ont été observées chez une patiente victime d'une lésion intestinale, une patiente présentant une douleur thoracique transitoire et une patiente présentant un saignement vaginal nécessitant une ligature chirurgicale. Aucune caractéristique de la patiente n'a été mise en corrélation avec la survenue d'une complication. Suh-Burgmann et al. [51] ont détecté une sténose cervicale asymptomatique (définie comme l'incapacité de passer une brosse endocervicale) chez 10 (6%) des 164 femmes traitées par RAD. Le facteur associé le plus important était le volume de col utérin retiré. La sténose post-RAD n'est pas facile à traiter. Un nouveau canal peut être créé par une utilisation prudente du laser CO₂. Dans les cas où la lésion s'étend jusqu'au fornix vaginal, la RAD doit toujours être pratiquée sur la lésion cervicale. L'étalement latéral toujours plus superficiel de la lésion peut ensuite être cautérisé à l'aide de l'électrode à bille. Ces patientes ont besoin d'un suivi attentif.

La conisation à bistouri froid :

La conisation à bistouri froid était initialement le seul traitement par résection conservant l'utérus pour les lésions précancéreuses cervicales. La

conisation au bistouri froid réalisée sous anesthésie générale est toujours utilisée dans certaines circonstances, comme suit.

- Patientes en post-ménopause dont la cytologie est anormale et où la partie vaginale du col utérin est trop petite pour effectuer une RAD correcte.
- Résultats cytologiques indiquant un adénocarcinome in situ (AIS).
- Résultats cytologiques d'un cancer invasif du col utérin sans lésion visualisée.

Les patientes avec des berges claires au niveau de la conisation au bistouri froid ont un risque très faible de frottis anormaux ultérieurs inférieurs à 1% [52]. Reich et al. [53] ont réalisé une étude de 390 patientes impliquant des berges après conisation à froid, suivies en moyenne pendant 19 ans en clinique, avec cytologie et colposcopie, et ont montré que 306 (78%) ne présentaient aucune maladie résiduelle ou récurrente, 78 (20%) avaient des lésions précancéreuses persistantes et six (2%) avaient un carcinome invasif du col utérin; parmi elles, cinq avaient des carcinomes micro-invasifs après 3, 6, 7, 12 et 23 ans, respectivement, et un carcinome du col utérin de stade FIGO au bout de 8 ans. Le risque de récurrence était plus élevé dans les cas d'implication de berges endo- et exocervicales que lorsque seulement une berge était impliquée. Orbo et al. [54] ont retrouvé une maladie récurrente après conisation au bistouri froid chez 42 des 371 patientes atteintes, mais n'ont pas détecté de corrélation significative entre la rechute et les berges en analyse univariée. Chao et al. [55] ont rapporté que 279 des 765 (36%) patientes traitées par conisation au bistouri froid avaient des berges exo ou endocervicales. Après 3 ans de suivi, le taux de récurrence de la CIN était de 10,3%. La positivité du HPV au suivi et les berges impliquées présentaient une association significative avec une maladie récurrente ($P = 0,015$ et $0,001$, respectivement) et une cytologie de suivi anormale ($P < 0,0001$). Ils ont proposé que la positivité du HPV au suivi pouvait prédire le risque des patientes qui subiront une récurrence.

Technique non excisionnelle :

Auparavant, les techniques de vaporisation au laser et de cryothérapie étaient couramment utilisées pour traiter les lésions précancéreuses du col utérin. L'inconvénient commun des techniques non excisionnelles est le manque de pièces de résection pour l'analyse histopathologique. Ces techniques se sont révélées efficaces pour traiter les lésions précancéreuses du col utérin [56-58] mais ont été principalement remplacées par la RAD.

Hystérectomie :

L'hystérectomie était largement utilisée comme traitement des lésions précancéreuses du col utérin; cependant, au cours des dernières années, elle a été remplacée par un traitement conservateur, la RAD étant probablement la plus utilisée. L'hystérectomie peut encore être indiquée ou envisagée dans les situations suivantes.

- LIEHG complètement traitée par RAD chez une patiente dont la famille est complète, en particulier lorsque le suivi peut être problématique.
- Berges impliquées après RAD ou conisation à froid chez une patiente dont la famille est complétée.
- LIEHG chez une patiente en ménopause.
- LIE confirmée par biopsie cervicale ou RAD coexistante avec une pathologie utérine bénigne (par exemple des fibromes) ou des plaintes (par exemple une perte de sang menstruelle excessive)[44].

Élimination des erreurs :

Les patients traités pour les lésions précancéreuses restent à risque de développer un carcinome invasif du col utérin même après des années de suivi [59]. Shumsky et al. [60] ont rapporté que sur 672 patientes diagnostiquées avec un cancer du col utérin, 24 (3,2%) avaient des antécédents de traitement antérieur de lésions précancéreuses du col utérin. Bien que cela puisse

représenter l'histoire naturelle de la maladie, une erreur peut également contribuer à de mauvais résultats du traitement. Les types d'erreur fréquents incluent les violations des protocoles de traitement, une évaluation inexacte, un diagnostic inadéquat et la non-compliance de la patiente. L'utilisation de protocoles devrait aider à éliminer les trois premiers types d'erreur. La motivation et la communication avec la patiente peuvent aider à éliminer le quatrième type d'erreur.

4. MÉTHODOLOGIE

4.1. Cadre d'étude :

Cette étude a été réalisée dans la commune II du District de Bamako qui a une superficie de 17 km² soit environ 7% de la superficie totale du District de Bamako 267 Km². La population de la commune II est estimée 207761 habitants en 2017, soit une densité de 12575 habitants/km² avec 108036 femmes (52%) et un taux d'accroissement de 1,03% (DNSI 2009). Elle est limitée à l'Est par la commune I, au Nord par le pied de la colline du Point G, au Sud par le fleuve Niger, à l'Ouest par la Commune III. La commune II compte treize 13 quartiers qui sont :

- Bagadadji, Bakaribougou, Bougouba, Bozola, Hippodrome, Konebougou, Missira, Niarela, Quinzambougou, Téléphone sans fil: TSF, zone industrielle, N'Gomi, Médina- Coura),

Sa couverture sanitaire est assurée par :

- Un(1) centre de santé de référence (CSRéf) ;
- Six (6) centres de santé communautaires (CSCCom) fonctionnels ;
- Une mutuelle de santé BENKAN au quartier TSF ;
- Une structure confessionnelle (Centre Evangélique des Assemblées de Dieu) ;
- Deux Centres Médicaux Inter- Entreprises (CMIE Zone et PMI de Niarela)
- L'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP)
- Le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS)

La Figure n°21 représente la carte sanitaire de la commune II.

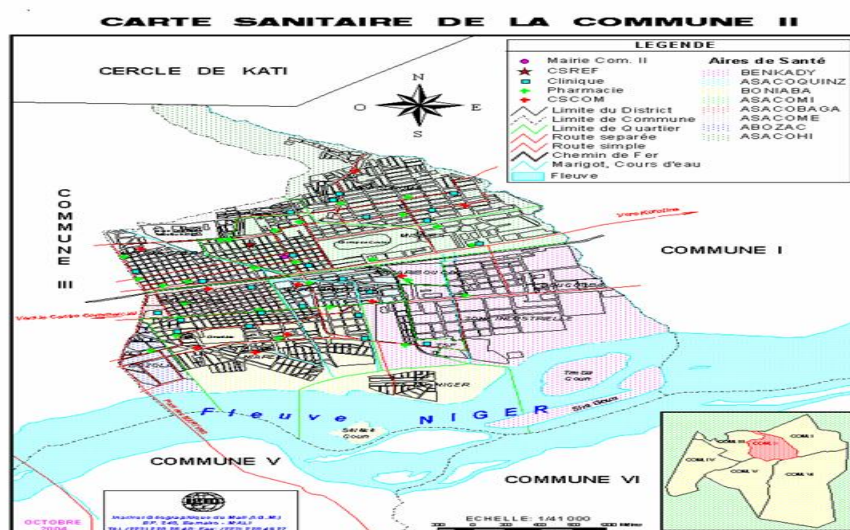


Figure 21 : Carte sanitaire de la commune II.

4.1.1. Organisation et rôle des centres de santé :

Les centres de santé communautaires de la commune II :

Ils sont à la base dans la structure du système sanitaire au Mali, couvrant par conséquent la population de leurs quartiers respectifs en dépistage du cancer du col utérin et en soins de santé primaire. Dans le cadre de notre étude, leurs rôles étaient de réaliser les tests de dépistage du cancer du col utérin avec des méthodes d'inspection visuelle à l'acide acétique et au Lugol (IVA/IVL). Les femmes dont les tests étaient positifs étaient référées dans CSRéf de la commune II.

Le personnel sanitaire en charge de dépistage était composé de :

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

Centre de santé de référence de la Commune II :

Le CSRéf de la commune II occupe le deuxième niveau de référence de la pyramide sanitaire du Mali, couvre neuf (9) CSCom dont six (6) sont fonctionnelles (ABOSAC, ASACOHI, BENKADY, BONIABA, PMU MISSIRA et ASACOME). Ce centre comprend plusieurs unités y compris celle de la gynécologie et d'obstétrique dont se trouve en son sein une unité de dépistage du cancer du col utérin qui s'occupe de l'organisation, de la réalisation de l'activité de dépistage et le traitement des lésions dans la stratégie de « dépister-traiter ».

Le CSRéf de la commune II accueille aussi des cas de lésions suspectes référés par les CSCom qu'il couvre pour la réalisation d'un deuxième test de confirmation et faire une biopsie si test confirmé.

Au cours de notre étude, l'activité de dépistage était prise en charge par le personnel suivant :

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

4.2. Type d'étude et période d'étude :

Nous avons réalisé une étude transversale, descriptive et analytique allant de 01 janvier 2010 au 31 Décembre 2017 (8ans). L'étude a été réalisée en deux périodes : (1) la période avant campagne du 1^{er} janvier 2010 au 30 juin 2016; (2) la période de la campagne de dépistage gratuit du cancer du col utérin « week-end 70 » couvre la période du juillet 2016 au 31 décembre 2017.

4.3. Population de l'étude :

Il s'agit de toutes les femmes sexuellement actives qui sont venues pour le dépistage du cancer du col utérin (phase Précampagne) au CSRéf de la commune II et aux différents CSCom. Pour la période de campagne de dépistage gratuit du cancer du col utérin « week-end 70 », la population de femmes éligibles était composée des femmes du District de Bamako respectant les critères cités ci-dessus.

4.3.1. Critères d'inclusion :

Toutes les femmes sexuellement actives se présentant en consultation dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus ont été incluses dans notre étude.

4.3.2. Critères de non inclusion :

N'ont pas été incluses dans l'étude, les femmes:

- Femme n'ayant pas voulu faire le dépistage ;
- Femmes vierges ;
- Femmes en période de menstrues ;
- Femmes enceintes ;
- Femmes en postpartum ;
- Femmes ayant bénéficié d'une hystérectomie totale.

4.4. Déroulement des activités du dépistage du cancer du col utérin:

Le dépistage du cancer du col de l'utérus fait partir des activités quotidiennes de tous les centres de santé de la commune II du District de Bamako depuis la mise en place du programme du dépistage au Mali. Pendant la période allant de juillet 2016 au 31 décembre 2017 (18 mois), une campagne de

dépistage gratuit du cancer du col utérin dénommé « week-end 70 » organisée chaque week-end a soutenu activement les activités de routine dans les différents centres de santé fonctionnels du District de Bamako.

Dans le cadre de cette campagne trois (3) hôpitaux (CHU Point G, CHU Gabriel Touré, Hôpital du Mali), six (6) CSRéf du District de Bamako et trois (3) CSCCom de chaque commune ont été inclus. Pour la commune II, les CSCCom participants à la campagne étaient BENKADY et ASACOHI plus le CSRéf de la commune II. Afin de mobiliser les femmes éligibles à se faire dépister, différentes activités de sensibilisations ont été réalisées durant la période de la campagne. Les messages de sensibilisation étaient diffusés par l'entremise des messages téléphoniques envoyés aux abonnés ; des émissions synchronisées télévisées sur l'ORTM, Africable et des radios libres du District de Bamako. Pendant les week-ends de campagne, un message était propagé "Je veux éviter le cancer du col, j'adhère au dépistage" sous forme de teeshirt, banderoles, dépliants, tenues uniformes, etc.

Les femmes mobilisées sur le terrain ont subi le dépistage dans le CSCCom et CSRéf le plus proche de leurs résidences. Avant de procéder au dépistage du cancer du col utérin, la procédure était expliquée à la femme et son consentement éclairé était obtenu. Un interrogatoire suivi d'un examen général et un examen gynécologique étaient réalisés. Le dépistage du cancer du col utérin était effectué à l'aide des tests IVA/IVL. Pour ce faire, un coton était imbibé dans une solution d'acide acétique fraîchement diluée à 5% et appliqué sur le col. Une minute plus tard, la lecture était à la recherche des zones acidophiles témoignant une anomalie du col. Ensuite, un 2^e test au Lugol était réalisé en imbibant le coton tige dans une solution de Lugol et appliqué sur le col. La lecture était ensuite effectuée quelques minutes plus tard. Les zones iodo-négatives de la zone de

transformation suggéraient une anomalie du col. Ci-dessous le matériel requis pour la réalisation des tests IVA/IVL.

Matériel de travail :

- une table d'examen avec étriers ;
- une source lumineuse de bonne qualité pouvant aisément être dirigée vers le col;
- des spéculums stériles ;
- des gants stériles et non stériles ;
- un colposcope avec un ordinateur ;
- des écouvillons de coton ;
- des pinces portes coton ;
- des pinces à biopsie du col ;
- des pinces en cœur (polype) ;
- des pinces de POZZY ;
- canules de NOVAK pour le curetage endocervical ;
- un haricot ;
- gaz de protoxyde d'azote;
- des cupules ;
- cryodes ;
- une solution d'acide acétique fraîchement préparée à 5% ;
- une solution de lugol ;
- des flacons pour les biopsies du col ;
- du formol à 10% ;
- un sac poubelle pour y jeter les écouvillons contaminés ;
- une solution de décontamination pour mettre les matériels souillés ;
- un appareil de cryothérapie.

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

Toutes les anomalies détectées par IVA/IVL étaient référées au CSRéf pour confirmation et une prise en charge éventuelle. Au niveau du CSRéf, lorsqu'il y a une lésion suspecte, la patiente est soit traitée directement par la cryothérapie dans le cadre de la stratégie « dépister-traiter » après avoir fait une biopsie. Les lésions de bas de grade confirmées par l'histologie étaient également traitées par cryothérapie ou par des antibiotiques et ovules antiseptiques. Les cas de cancers invasifs et des lésions de haut grade étaient envoyés au CHU-Gabriel Touré.

Suivi des patientes :

Le suivi des patientes traitées pour des lésions précancéreuses de bas grade était fait à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois. Les femmes dont les lésions guérissent durant ce suivisont réintégrées au programme de dépistage de routine et celles dont les lésions persistent de plus de 6 mois sont référées au CHU-Gabriel Touré pour la colposcopie.

4.5. Collecte des données :

Les données ont été collectées principalement à partir des fiches préétablies de dépistage et traitement du cancer du col (F2) qui ont été remplies sur tous les sites de dépistage. La fiche F4 était complété pour fin d'examen histologique. Des registres et dossiers médicaux ont également utilisés comme supports là où les fiches n'étaient pas disponibles. Les données ont été saisies à l'aide des logiciels Access 2010 et SPSS (version 12.0 ; 16.0 et 20.0) par des étudiants thésards en médecine. Le tableau no?Présente les principales variables collectées.

Tableau 5 : Liste des variables recueillies dans le cadre de l'étude.

Variable	Type	Échelle de mesure	Technique de collecte
Age	Quantitative discontinue	Année à partir du dernier anniversaire	Lecture
Statut matrimonial	Qualitative nominative	1=mariée 2=célibataire 3=Ne sait pas (veuve, divorcée)	Lecture
Type de visite	Qualitative nominative	1= Dépistage 2= référée, 3= effets secondaires	Lecture
Adresse	Qualitative nominative	Exemple= Bagdadji	Lecture
Gestité	Quantitative discontinue	Nombre total de grossesse	Lecture
Jonction visible	Qualitative catégorielle	1=complètement 2= partiellement 3= pas du tout	Examen physique
Contraception	Logique	1=oui 2=non	Lecture
Partenaire Polygame	Logique	1= oui 2= non	Lecture
DDR	Quantitative discontinue	Date des dernières règles en mois	Lecture
Biopsies	Logique	1= oui 2= non	Examen
Résultat IVA	Qualitative nominative	0=non effectué 1=négatif 2=positif 3= suspicion de cancer	
Résultat IVL	Qualitative nominative	0=non effectué 1=négatif 2=positif 3= suspicion de cancer	Examen
Action effectuée	Qualitative nominative	1= rassuré/conseil 2= cryothérapie 3=orienter vers hôpital 4=soins médicaux simples	Examen

4.6. Assurance qualité :

Pour la bonne tenue des activités du dépistage du cancer du col utérin, une équipe formée d'un gynécologue et d'une sage-femme maitresse chargée de dépistage effectuait une supervision trimestrielle dans tous les CSCom relevant du CSRéf, pour surveiller, guider, former et évaluer les agents prestataires du dépistage. Avec l'avènement de la campagne « week-end 70 », des stratégies de renforcement et de performance ont été adoptées tels que la promotion du prix d'excellence pour le meilleur centre en dépistage et pour la meilleure commune du District de Bamako. Également, une équipe de supervision dirigée par un professeur en gynécologie coordinateur du dépistage, un professeur en anatomopathologie, un maitre-assistant en gynécologie et observatrice externe (orange-Mali) ; faisait le tour hebdomadaire de tous les centres de santé impliqués dans la campagne « week-end 70 ». Enfin, lors de la période de la campagne Une rencontre mensuelle était organisée tous les derniers jeudis du mois pour le compte rendu du dépistage, souligner les problèmes afin de corriger les défaillances.

4.7. Analyse statistique :

La première étape de l'analyse a consisté à reclasser les femmes par commune selon le lieu de résidence, car certaines femmes ont fait leur dépistage dans un autre centre hors de leur commune. Les analyses statistiques ont été effectués sur le logiciel SAS 9.4. Nous avons calculé des moyennes, et pourcentages selon le type de variable. Les facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses ont été identifié en utilisant un modèle multivarié de régression logistique. Afin de calculer la couverture en dépistage, nous avons recueilli les données sur la population féminine âgée de 15 ans et plus par aire de santé et par commune auprès du système d'information sanitaire. Le nombre réel de femmes dépistées a été corrigé à partir des données groupées recueillies

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

par les superviseurs lors des visites, certaines fiches de dépistage ont été perdues. La couverture a été calculée en divisant le nombre de femmes dépistées sur le nombre total de femmes âgées de 15 ans et plus par aire de santé.

5. RÉSULTATS

5.1. Description générale :

Cette étude couvre les périodes du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017 cours de desquelles, 13578 femmes résident dans la commune II ont été dépistées pour le cancer du col de l'utérus. Parmi ces femmes, 9058 femmes avaient une fiche de dépistage bien complétée pour l'ensemble des variables. Les analyses individuelles ont donc été effectuées avec ces données complètes.

5.2. Profil sociodémographique:

L'âge médian des femmes dépistées était de 32 ans; parmi ces femmes moins de 25% avaient un âge inférieur ou égale 25 ans (interquartile 1) et une proportion similaire avaient un âge supérieur ou égale à 42 ans (interquartile 3). Les femmes âgées entre 20 à 39 ans étaient les plus représentées dans cette étude représentant une proportion de 62% de l'échantillon total. Les femmes de moins de 20 ans et celles de 60 ans et plus représentaient respectivement une proportion de 6,8% et 4,7%, Figure n°22.

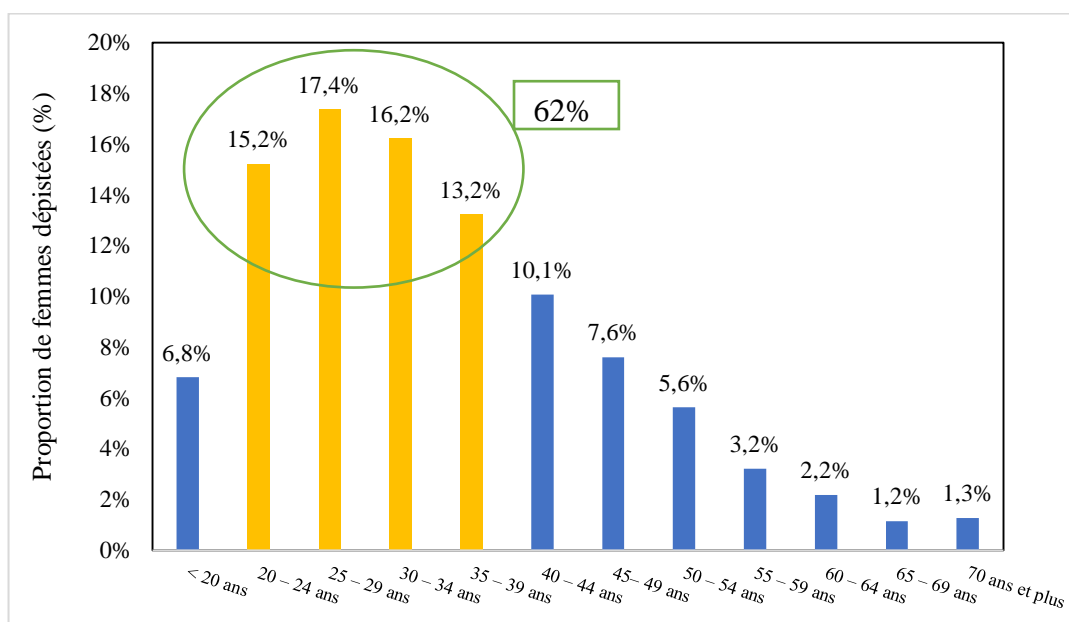


Figure 22 : Répartition des femmes selon les tranches d'âge.

❖ **Répartition des femmes selon les années de naissance :**

Nous remarquons sur la Figure n°23 que les femmes nées vers 1975 – 1984 et celles nées vers 1985 – 1994 représentaient 59% de l'échantillon total; tandis que les femmes nées vers 1945 et celles nées vers 1995 étaient les moins représentées.

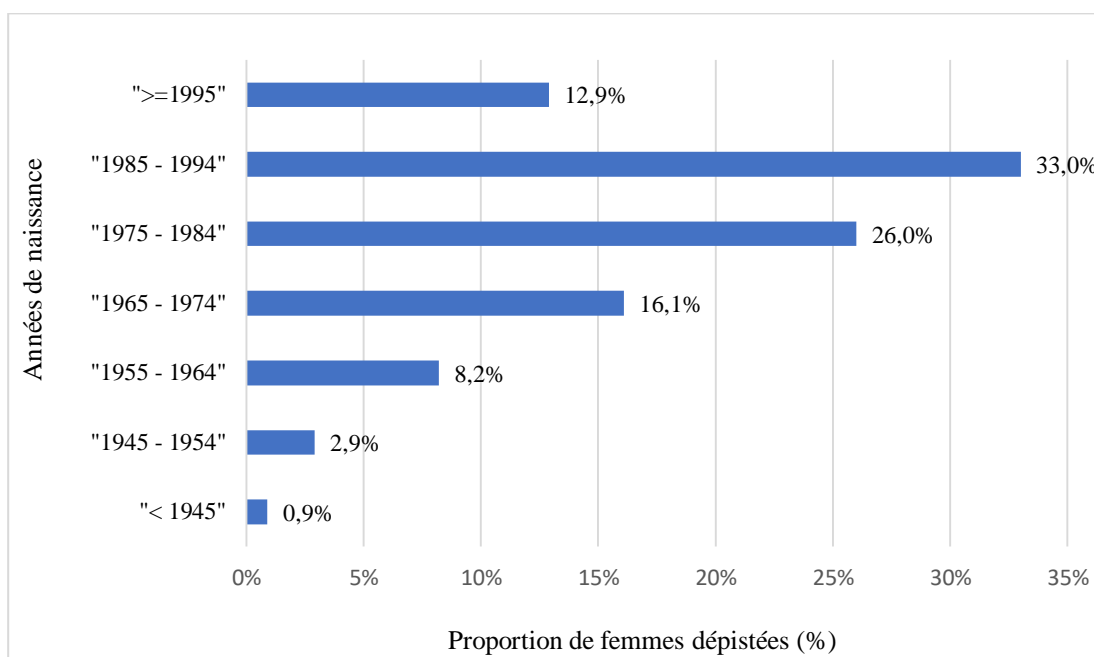


Figure 23 : Répartition des femmes selon les années de naissance.

❖ **Situation matrimoniale :**

Les femmes dans un régime monogamique étaient les plus représentées avec une proportion de 36,7% des cas; tandis que les femmes dans un régime polygamique étaient les moins représentées (Figure n°24).

Par ailleurs, notre analyse temporelle montre une diminution de la pratique de la polygamie selon les années de naissance. Une augmentation de la monogamie est-elle observée selon le temps. Ces différences étaient statistiquement significatives selon le test Khi-Carré de Pearson ($P < 0,0001$).

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

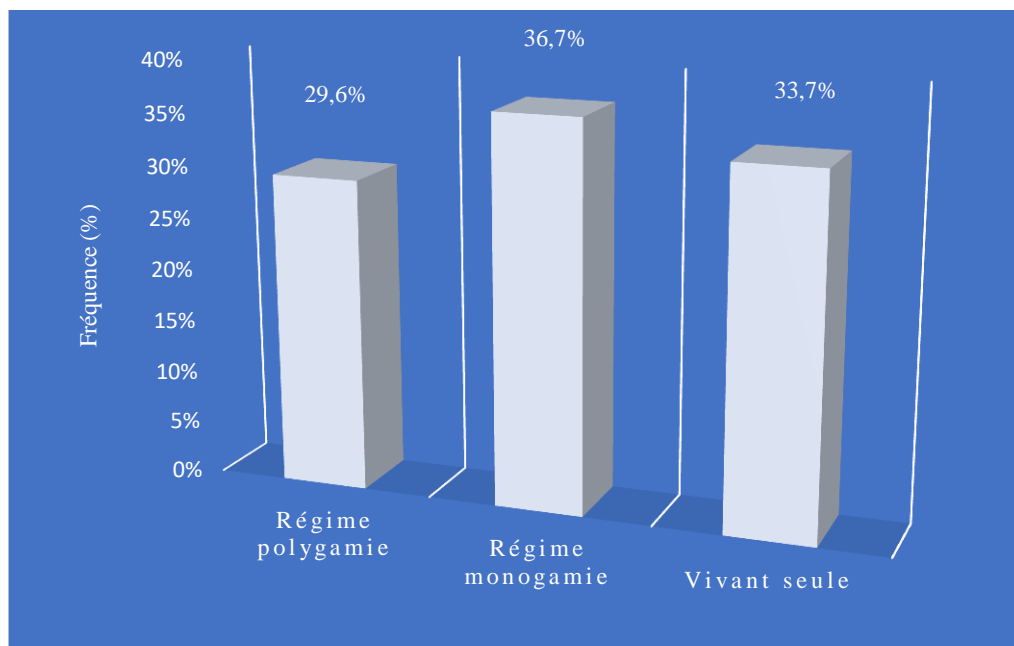


Figure 24 : Répartition des femmes selon le régime matrimonial.
Vivant seule : célibataire, veuve, divorcée.

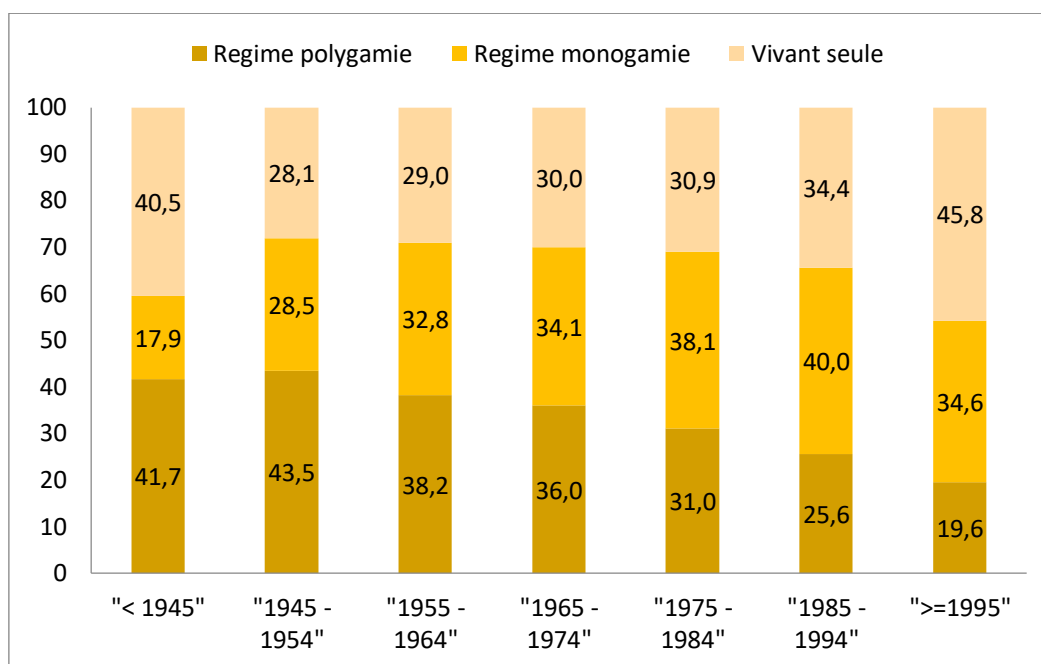


Figure 25 : Répartition des femmes selon les années de naissance et le régime matrimonial.

❖ **Utilisation des méthodes contraceptives :**

Parmi les femmes dépistées, 25,3% ont rapporté avoir utilisé une méthode contraceptive au moins une fois au cours de la vie (Figure n°26).

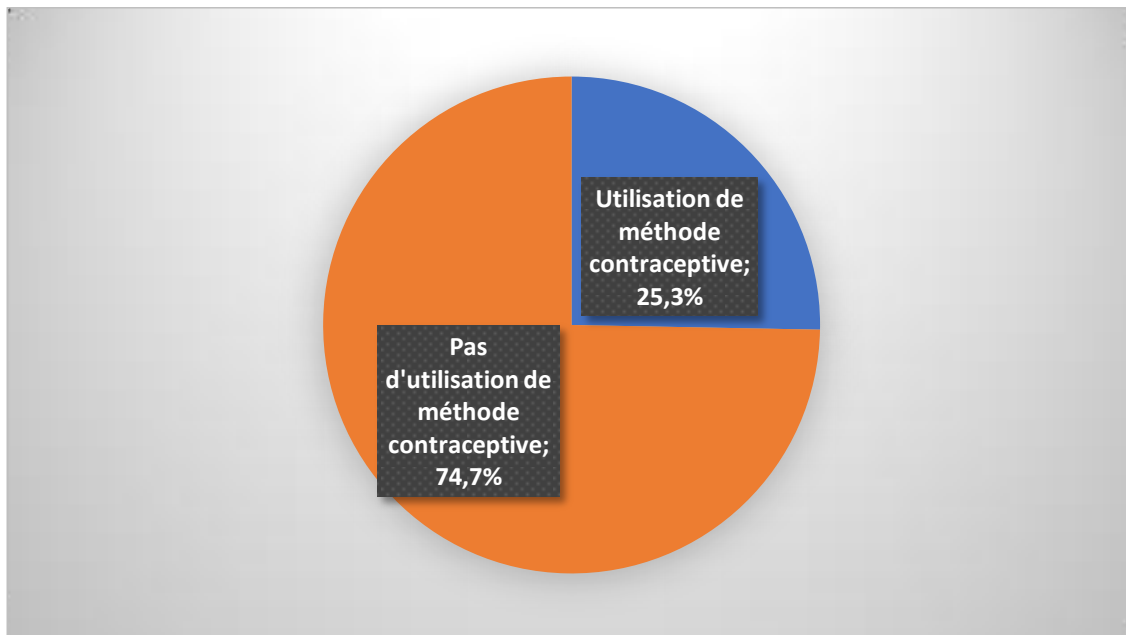


Figure 26 : Répartition des femmes selon l'utilisation de méthode contraceptive.

❖ **Répartition des femmes selon la gestité :**

Les paucigestes et les multigestes étaient les plus représentées dans cette étude avec respectivement 29,7% et 27,1% (Figure n°27).

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

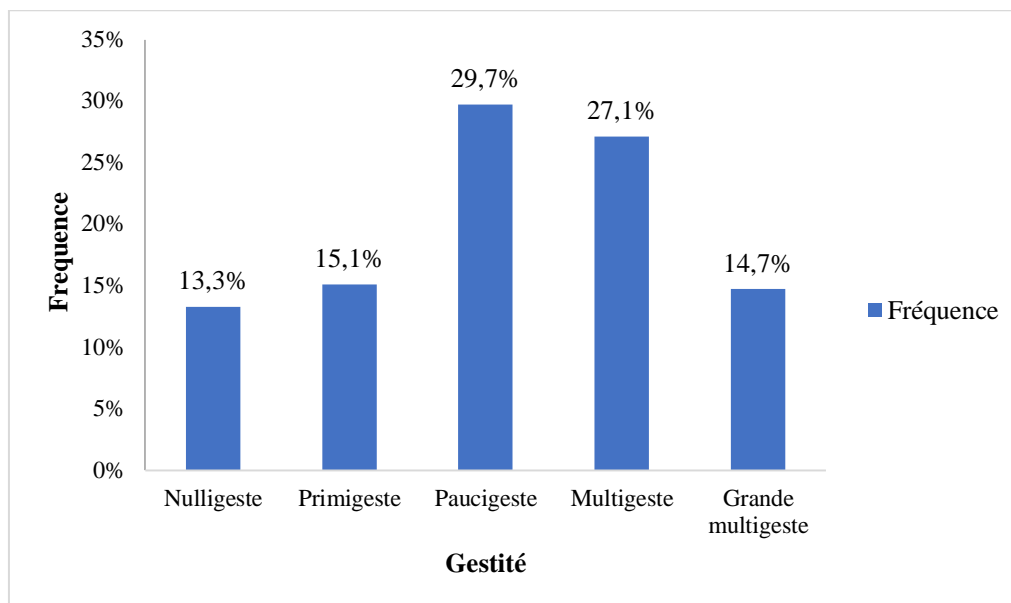


Figure 27

Figure 28 : Répartition des femmes selon la gestité.

Note : 1005 valeurs manquantes.

Nous observons sur la Figure n°28 que plus de 60% des femmes nées entre 1945 et 1954 étaient des grandes multigestes; tandis que la grande multigestité diminue avec les années de naissance. Ces différences étaient statistiquement significatives selon le test Khi-Carré de Pearson ($P < 0,0001$).

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

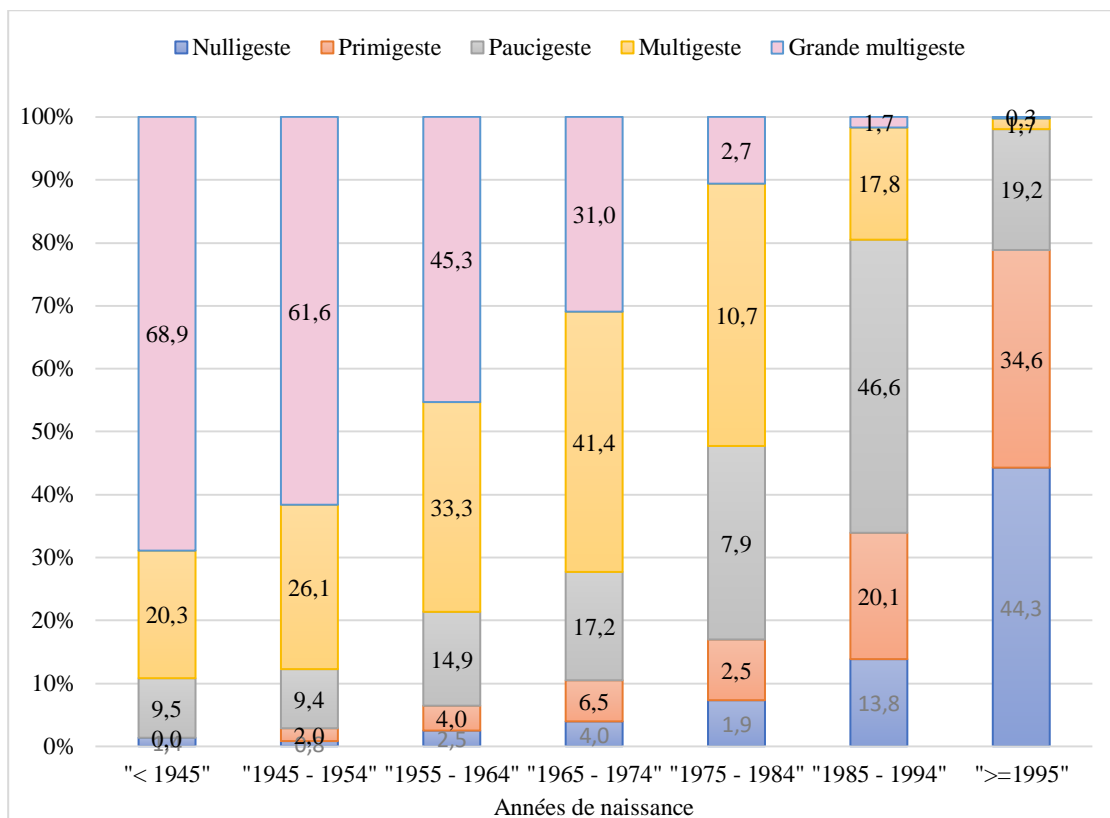


Figure 29 : Répartition des femmes selon les années de naissance et la gestité.

❖ Répartition des femmes selon le mode d'admission :

Plus 90% sont venues d'elles-mêmes pour le dépistage (Figure n°29).

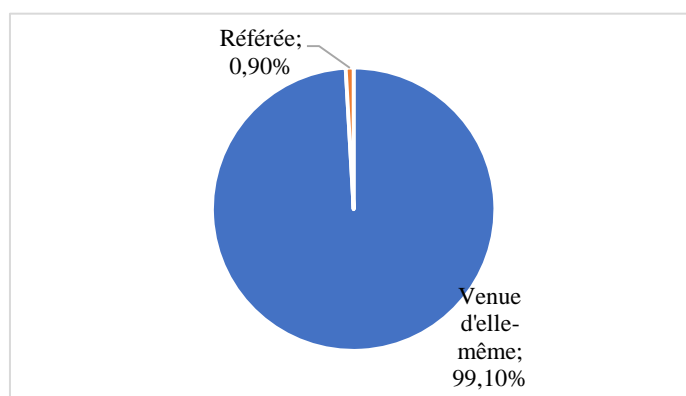


Figure 30 : Répartition des femmes selon le mode d'admission.

5.3. Dépistage du cancer du col utérin :

Le nombre de femmes dépistées par an était relativement faible. C'est durant la période de campagne 2016 – 2017 que plus de femmes ont été dépistées pour le cancer du col utérin (Figure n°30).

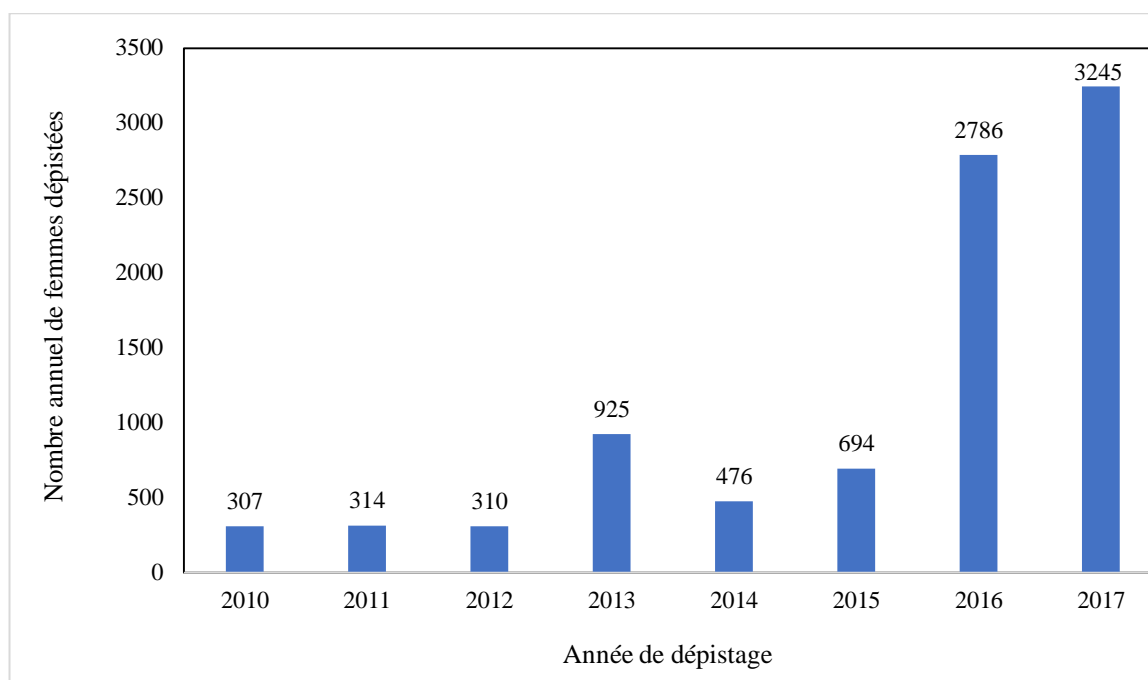


Figure 31 : Nombre annuel de femmes dépistées entre 2010 – 2017.

5.3.1. Dépistage par IVA/IVL :

Durant la période de l'étude, la prévalence d'anomalies cellulaires détectées par l'IVA était de 6,7% (604/8984) et celles détectées par l'IVL était de 7,1% (627/8988), Tableaux n°6 et 7. Enfin, les cas de suspicion de cancer ont représenté 0,7% pour les deux tests.

Tableau 6 : Résultats du test IVA.

	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Négatif	8380	92,6
Positif	604	6,7
Suspicion du cancer	64	0,7
Total	9048	100

* 10 valeurs manquantes.

Tableau 7 : Résultats du test IVL.

	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Négatif	8261	92,4
Positif	627	6,9
Suspicion du cancer	64	0,7
Total	9052	100

* 6 valeurs manquantes.

5.3.2. Dépistage par IVA/IVL :

Nous observons dans le Tableau n°8 que la prévalence des lésions précancéreuses était de 3,2% et celle des lésions cancéreuses de 0,8%.

Tableau 8 : Résultats de l'histologie.

Diagnostic histologique	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Normal	8667	96,0
Atypique/CIN1/Infection à HPV	201	2,2
CIN2	71	0,8
CIN3	15	0,2
Carcinome épidermoïde	72	0,8
Adénocarcinome	4	0,0
Total	9030	100%

* 28valeurs manquantes.

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

La Figure n°31 représente l'âge moyen des femmes selon le type de lésion. Nous remarquons que les lésions précancéreuses de bas grade (CIN 1) et grade modéré (CIN2) sont observées chez les jeunes femmes de moins de 40 ans, tandis que les lésions précancéreuses de haut grade (CIN3) sont observées chez les femmes de moins de 45 ans. Enfin, les femmes ayant un carcinome épidermoïde ont un âge moyen de 52 ans et 56 ans pour l'adénocarcinome.

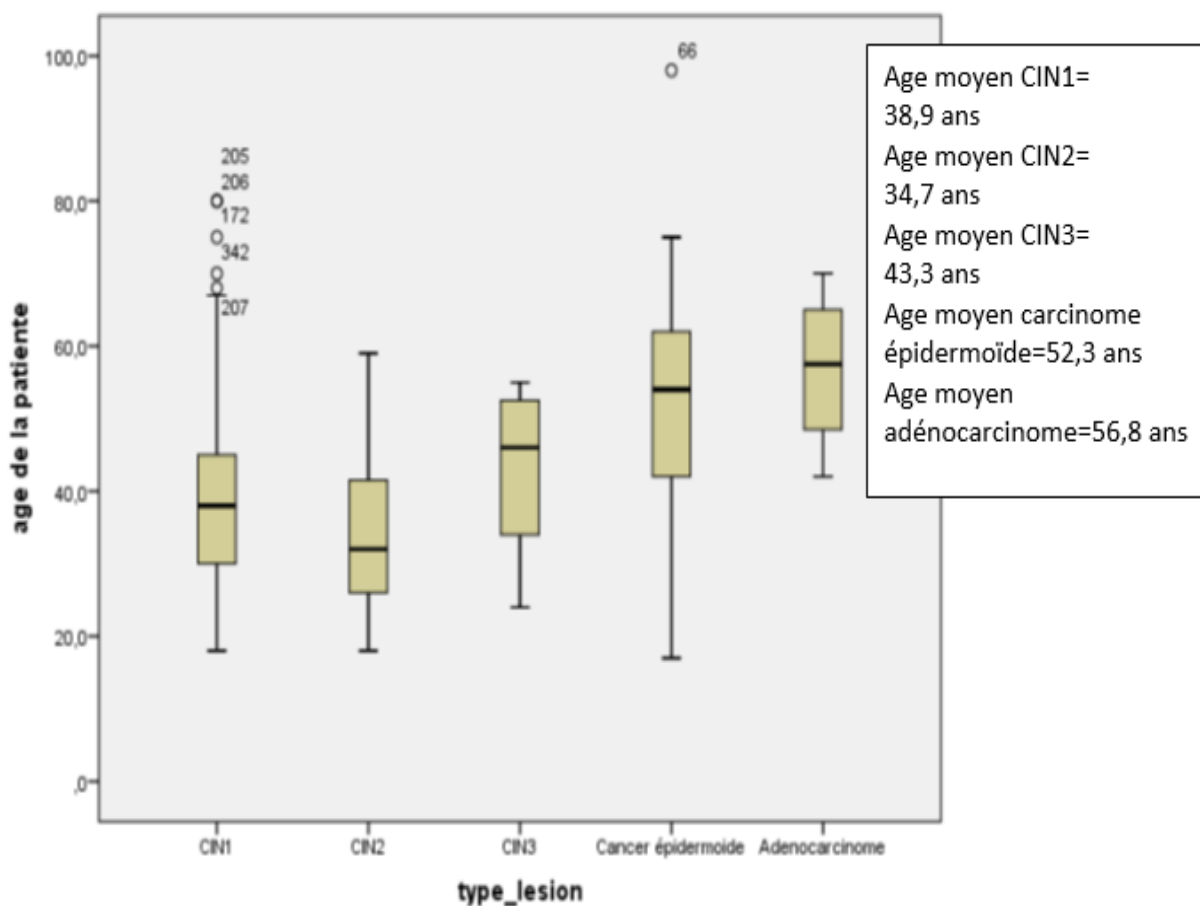


Figure 32 : Âge moyen des femmes selon le type de lésions.

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

Nous observons sur Figure n°32 une augmentation exponentielle de la fréquence des lésions cancéreuses avec l'augmentation de l'âge. Cette tendance était statistiquement significative selon le test Khi-Carré de Pearson ($P < 0,0001$).

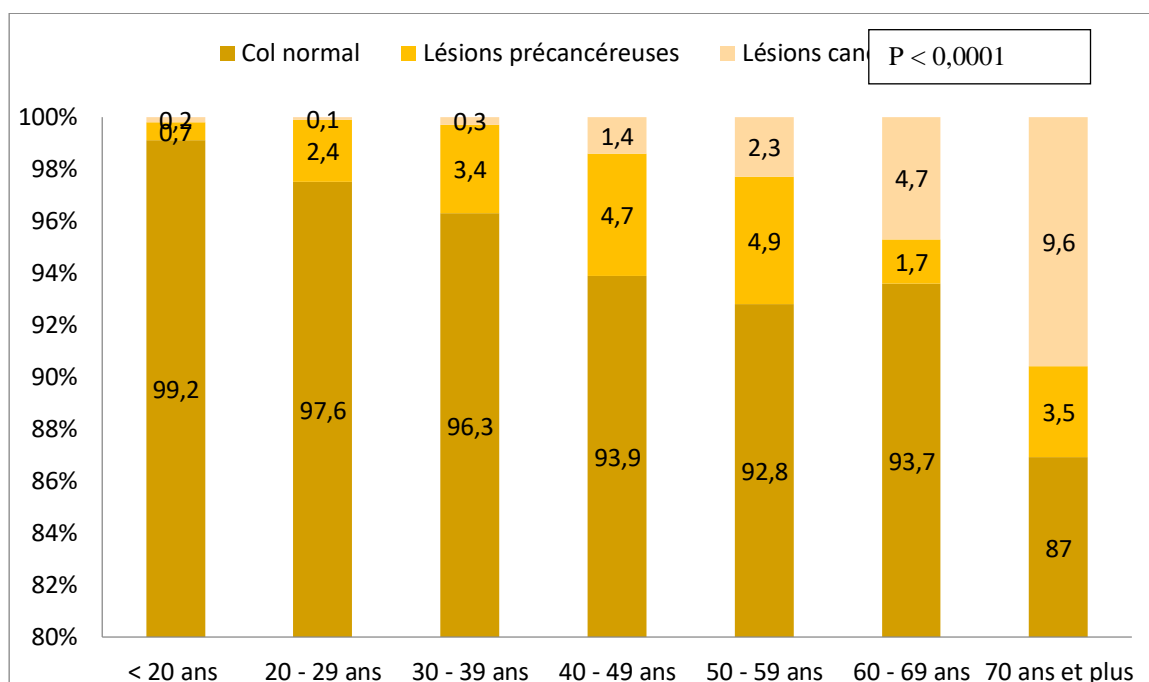


Figure 33 : Relation entre l'âge et la fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

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

Nous remarquons sur la Figure n°33 une augmentation de la fréquence de lésions précancéreuses et cancéreuses en fonction de l'augmentation du nombre de grossesse. Cette tendance est statistiquement significative selon le Khi-Carré de Pearson ($P < 0,0001$).

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

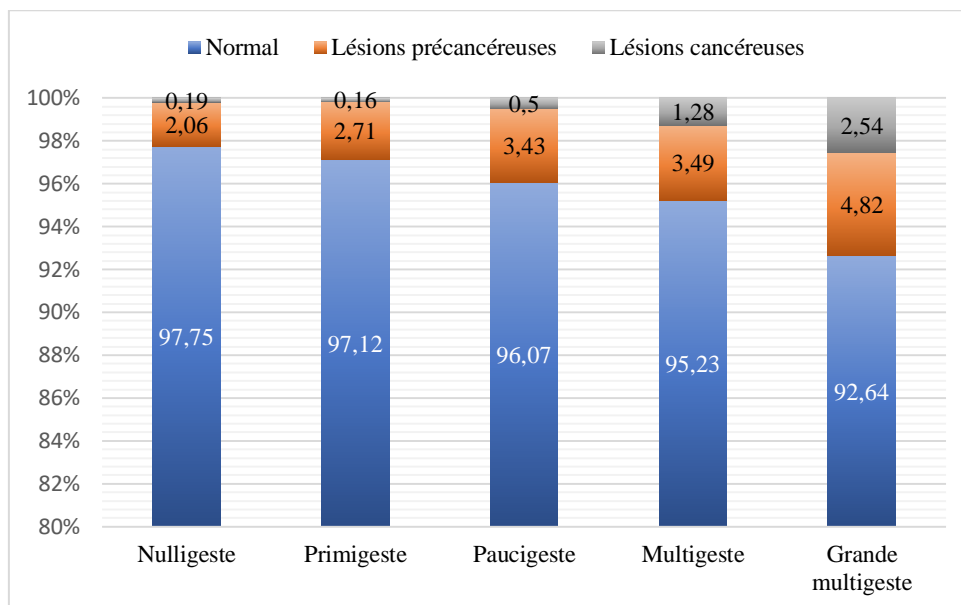


Figure 34 : Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité.

5.3.5. Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses:

Nous observons sur la Figure n°34 une diminution annuelle de prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

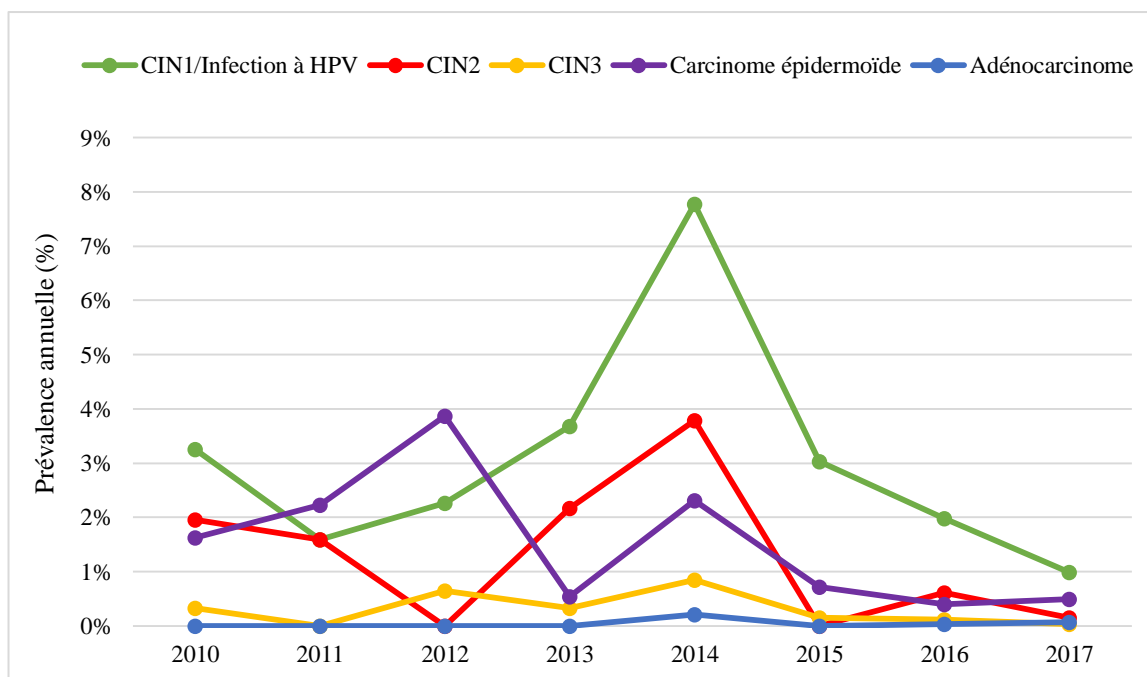


Figure 35 : Prévalence annuelle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

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

Dans cette étude, l'âge était le principal facteur de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin (Tableau n°9). Comparativement aux femmes de moins de 20 ans, le risque de lésions était multiplié par 2,95 fois chez les femmes âgées de 20 – 24 ans. Cette augmentation du risque était exponentielle jusqu'aux âges extrêmes, c'est-à-dire les 70 ans et plus où le risque était multiplié par 15,24 fois.

Tableau 9 : Identification de facteurs de risque des lésions selon un modèle de régression logistique.

	ORa	IC à 95%	
Âge en année			
< 20 ans	1,00	-	
20 – 24 ans	2,95	1,01	8,66
25 – 29 ans	5,11	1,78	14,66
30 – 34 ans	5,65	1,97	16,24
35 – 39 ans	6,99	2,42	20,19
40 – 44 ans	8,20	2,82	23,88
45– 49 ans	10,53	3,60	30,77
50 – 54 ans	9,00	3,00	26,97
55 – 59 ans	14,05	4,61	42,80
60 – 64 ans	10,00	3,08	32,49
65 – 69 ans	5,58	1,31	23,75
70 ans et plus	17,24	5,21	57,06
Gestité			
Nulligeste	1,00	-	
Primigeste	1,12	0,65	1,91
Paucigeste	1,22	0,76	1,96
Multigeste	1,11	0,68	1,81
Grande multigeste	1,34	0,79	2,26
Régime matrimonial			
Monogamie	1,00	-	
Polygamie	1,18	0,91	1,53
Vivant seule	1,25	0,94	1,66
Utilisation de méthode contraceptive			
Oui	0,72	0,55	0,96
Non	1,00	-	

5.4. Prise en charge des lésions précancéreuses et

cancéreuses du col utérin :

La plupart des femmes ayant une lésion précancéreuse ont été rassurées. Les traitements les plus fréquemment utilisés étaient la cryothérapie, la RAD et la radio-chimiothérapie (Tableau n°10).

Tableau 10 : Type de traitement effectué auprès des femmes dépistées pour le cancer du col utérin.

Traitements effectués	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Rassuré/conseil	107	30,0
Cryothérapie	85	23,8
RAD	88	24,7
Électrocautérisation	2	0,6
Orienté vers Gabriel Touré	3	0,8
Hystérectomie	5	1,4
Wertheim	3	0,8
Radio-chimiothérapie	37	10,4
Soins médicaux simples	27	7,6

* 6valeurs manquantes.

5.4.1. Traitement réalisé selon le type de lésion :

La majorité des femmes ayant une lésion CIN1 ont été rassurées; dans le cas contraire, elles ont été traitées par cryothérapie (Figure n°35). Les femmes ayant une CIN2 ou CIN3 ont été traitées RAD. La moitié des cas de carcinome épidermoïde ont été traités par radio-chimiothérapie; tandis que 35% des femmes avec un carcinome épidermoïde ont simplement bénéficié des soins médicaux simples. Tous les cas d'adénocarcinome ont été traités par radio-chimiothérapie.

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

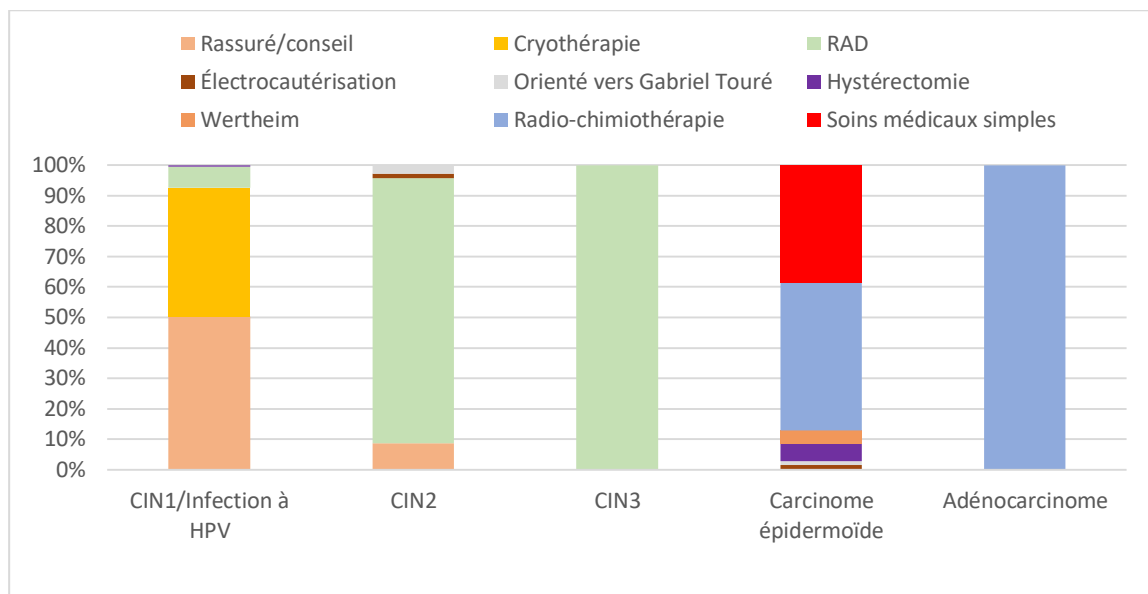


Figure 36 : Traitement réalisé selon le type de lésion.

5.4.2. Suivi des femmes traitées :

Le taux de suivi était très faible chez les femmes avec lésions de bas grade, et ce, pour le suivi de 3 mois, 6 mois et 12 mois. Par contre, les femmes avec lésions CIN2 et CIN3 avaient un meilleur taux de suivi pour toute la période (Figure n°36).

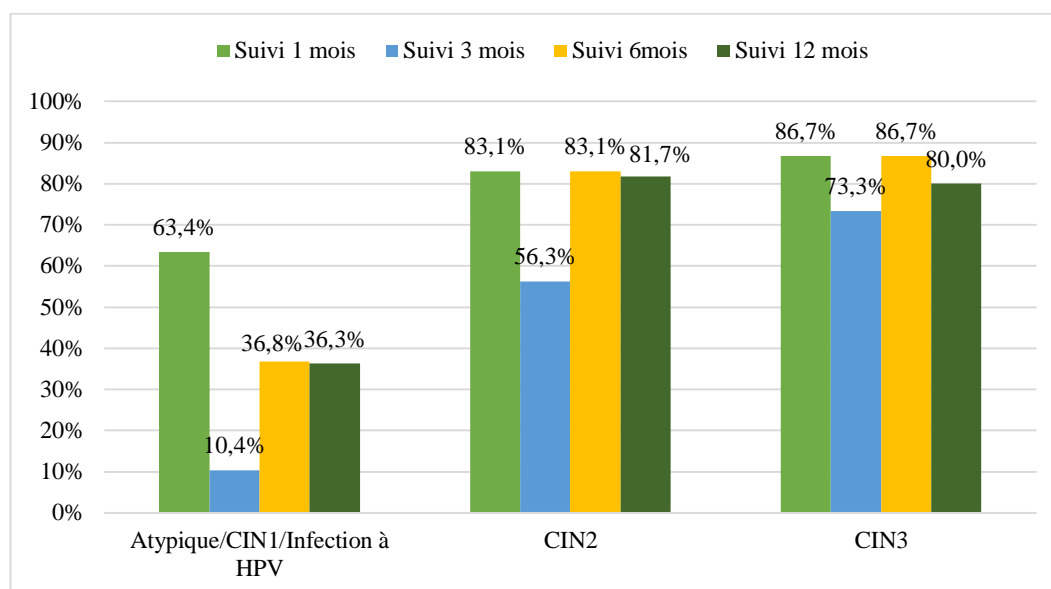


Figure 37 : Suivi des femmes traitées.

5.5. Couverture en dépistage :

La figure n°37 représente la couverture en dépistage selon les tranches d'âge. Nous remarquons que les femmes âgées entre 25 à 45 ans avaient un taux de couverture variant entre 32,7% à 39,2% où la couverture maximale était observée chez les 35 – 39 ans. Les taux de couverture les plus faibles étaient trouvés chez les moins de 20 ans (8,7%) et les plus de 70 ans (8,5%).

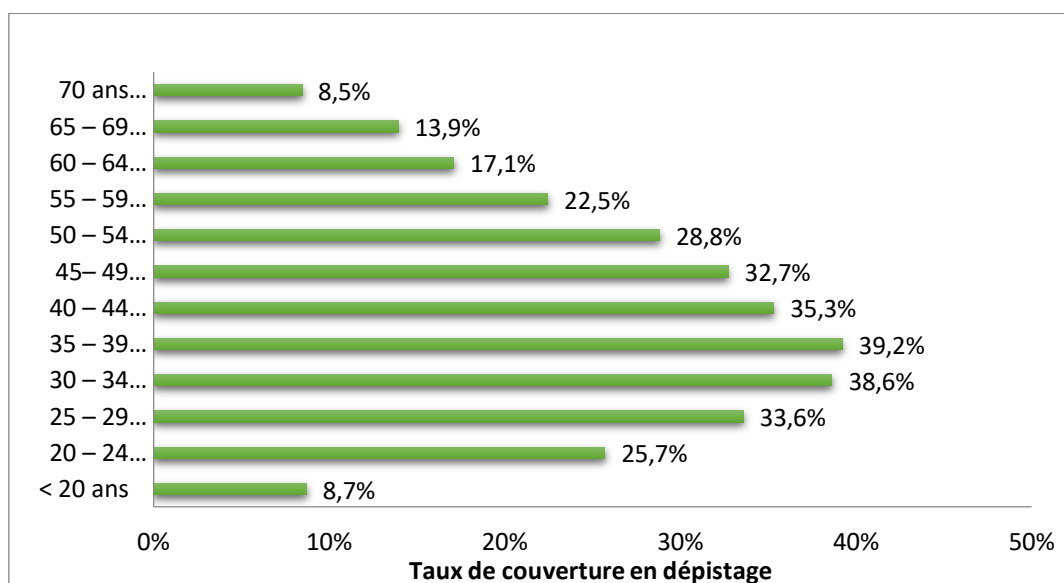


Figure 38 : Couverture en dépistage selon les tranches d'âges.

Nous observons dans le Tableau n°11 que trois centres sur six en commune II avaient une couverture supérieure ou égale à 15%; tandis que les 3 autres centres avaient une couverture inférieure à 10%.

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

Tableau 11 : Couverture en dépistage par aire de santé.

Aires de santé	Nombre de femmes dépistées	Population féminine (15 ans et plus)	Couverture (%)
ABOSAC	461	7805	5,9%
ASACOH	3360	21 266	15,8%
BENKADY	2663	16 973	15,7%
BONIABA	3144	21 266	14,8%
MISSIRA	1774	21 924	8,1%
ASACOME	2101	35 525	5,9%

6. DISCUSSION

La couverture en dépistage du cancer du col utérin était de 32% et plus chez les femmes âgées entre 25 – 49 ans. Toutefois, le taux de couverture était faible chez les femmes de 60 ans et plus. Il y a nécessité d'améliorer les stratégies de communication auprès de cette population. Des résultats similaires ont été observés dans la littérature africaine. En effet, dans une revue de littérature incluant 57 pays en développement, une diminution du taux de couverture en dépistage est observée à partir de 55 ans (10%) comparé à 20% chez les femmes de 25 – 34 ans [61]. Le faible taux de participation des femmes aux programmes de dépistage du cancer du col utérin pose des problèmes à la fois dans les pays en développement et dans les pays développés. C'est pourquoi de nombreuses études scientifiques ont été menées dans le monde entier pour définir les raisons pour lesquelles les femmes ne participent pas aux programmes de dépistage du cancer du col utérin. Les obstacles au dépistage du cancer du col utérin peuvent être classés en fonction des résultats d'études en cinq groupes principaux: informationnel, psychologique, socio-économique, comportemental et culturel, et géographique. Les barrières d'information sont rapportées par plusieurs auteurs. De nombreuses femmes ne disposent pas d'informations suffisantes sur l'infection à HPV, les cofacteurs des lésions CIN et le cancer du col de l'utérus, ainsi que le danger et la gravité de la maladie [62, 63]. D'autre part, certaines femmes manquent d'informations sur les programmes de prévention du cancer du col utérin et sur l'importance du dépistage [64, 65]. Certaines femmes ne savent peut-être pas que le cancer du col de l'utérus est une maladie évitable, ou elles peuvent en apprendre davantage sur la prévention mais n'ont pas accès à des établissements de santé où elles peuvent être examinées et c'est la raison pour laquelle elles ne participent pas aux programmes de dépistage [65]. Les obstacles psychologiques reposaient sur le manque de connaissances sur le

dépistage, la peur des examens, la crainte de résultats positifs, la crainte que l'examen soit inconfortable et douloureux, la honte ressentie devant le médecin et la préférence pour femmes pour effectuer l'examen[66]. La méfiance envers les professionnels de la santé résultant d'expériences négatives antérieures a également été constatée (24, 25). Ces obstacles sont liés au faible niveau d'éducation et au bas statut socioéconomique[63, 67]. Les barrières comportementales et culturelles incluent la position des femmes dans la société et leur affiliation avec différents groupes ethniques et culturels[65]. L'attitude des femmes à l'égard de la prévention du cancer a été déterminée par l'environnement dans lequel elles vivent et le lieu où elles ont grandi[68, 69]. Les barrières culturelles et comportementales au dépistage du cancer du col utérin incluent le sentiment qu'elles négligeraient les responsabilités familiales et la garde des enfants au moment de la visite chez le médecin[63, 70] ou la peur de l'examen et des sentiments de honte[71].

La prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses était faible dans notre étude comparée à celle rapportée dans la littérature africain (Tableau n°12). Nous avons également observé une diminution annuelle de la prévalence de ces lésions. Ces résultats peuvent s'expliquer en partie par l'impact positif des programmes de dépistage de même que la campagne de dépistage gratuit du cancer du col utérin « weekend70 ». L'effet du dépistage sur la réduction de l'incidence des lésions et la mortalité par cancer est clairement établi dans la littérature. Selon Franceschi et Vaccarella,[15] le dépistage a prévenu plus de 30 000 cancers entre 1983 et 2007, et environ 65 000 ont été prévenus entre 1988 et 2013. Vicus et al. (2014) [72] ont analysé 1 052 décès dus au cancer du col utérin au Canada et ont constaté que la participation au dépistage dans les 3 à 36 mois précédant le diagnostic de cancer du col utérin réduisait la mortalité de 40 à 72%, en fonction de l'âge, mais que le dépistage effectué entre 37 et 60 –120 mois avant le diagnostic n'était pas associé à aucune réduction du

risque. Lonngberg et al. (2013) [73] ont analysé les données de 506 femmes décédées d'un cancer du col de l'utérus en 2000-2009. Dans l'ensemble, ils ont rapporté une réduction de 66% de la mortalité associée à la participation à un seul programme de dépistage.

Tableau 12 : Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin selon la littérature africaine.

Auteurs Année Pays	Type d'étude Population d'étude Technique utilisé	Fréquence			
		IVA	IVL	Lésions pré cancéreuses	Lésions cancéreuses
R Hasnaoui 2017 Algérie	Etude descriptive et rétrospective chez 175 femmes vivantes avec le VIH Technique : FCU			6% (10/175)	1% (2/175)
R F Sacko 2008 Mali	Etude prospective, descriptive et transversale chez 1745 femmes en âge de procréer Technique : IVA- IVL	4% (70/1745)	4,2% (74/1745)	2,6% (45/1745)	1,2% (21/1745)
S Diarra 2015 Mali	Etude transversale chez 1165 femmes en âge de procréer Technique : IVA- IVL	10,1% (128/1165)	10,6% (133/1165)	6,35% (74/1165)	0,5% (6/1165)
B L Haddach 2009 Maroc	Etude prospective des lésions intra- épithéliales du col utérin chez 565 femmes âgées de 18 à 75ans Technique : FCU- cytologie			5,13% (29 /565)	0,53% (3/565)
Notre étude 2019	Etude descriptive et analytique chez 9058 femmes Technique :	6,7% (604/8 984)	7,1 (627/8988)	3,3%	0,8%

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

Auteurs Année Pays	Type d'étude Population d'étude Technique utilisé	Fréquence			
		IVA	IVL	Lésions pré cancéreuses	Lésions cancéreuses
	Histologie				

L'âge au moment du diagnostic était plus faible dans notre étude. Ce constat peut s'expliquer par le mariage précoce qui est une pratique courante au Mali.

Conclusion :

Notre étude transversale porte sur l'épidémiologie des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus chez les femmes provenant de la commune II du District de Bamako. Nos principaux constats sont les suivants : (1) une forte adhésion/couverture au dépistage des femmes âgées entre 20 – 39 ans; (2) une prévalence modérée des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin de même qu'une diminution annuelle de la prévalence de ces lésions; (3) un âge moyen relativement bas au moment du diagnostic du cancer; (4) une association statistique entre l'âge et la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

La couverture en dépistage était faible chez les femmes de 60 ans et plus. Notre couverture globale était plus faible que celle rapporté dans les pays développés. Malgré cela, nous avons observé l'impact du dépistage sur la réduction de l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses.

7. RECOMMANDATIONS

Aux autorités politico-administratives et sanitaires :

- Appuyer et élargir le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus sur l'ensemble du pays par la mise en place d'une campagne de dépistage gratuite.
- Recruter et former le personnel médical et paramédical en dépistage du cancer du col de l'utérus.
- Equiper les structures sanitaires en matière de logistique et des produits pharmaceutiques pour le dépistage et la prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.
- Mettre en considération le cancer du col de l'utérus permis les maladies prioritaires, qui est une maladie évitable grâce au dépistage précoce de lésions précancéreuses en créant un programme national de lutte contre le cancer du col utérin.

Aux Organisations Non Gouvernementales et aux associations de lutte contre le cancer :

- Encourager la sensibilisation de la population concernant le dépistage et la prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin par la réalisation des publicités et des débats à travers les différentes antennes des médiations.

Aux prestataires des services de dépistage :

- Proposer systématiquement le dépistage à toutes les femmes venant se faire consulter et qui sont sexuellement actives.
- Créer une énergie positive entre les prestataires et les patientes au tour du dépistage tout en respectant les règles sociales pour une bonne intégration au dépistage.

- Se former manière continue à la pratique du dépistage du cancer du col de l'utérus.
- Adapter la stratégie « dépister et traiter » des cas des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin

Aux femmes :

- Participer au dépistage du cancer du col de l'utérus et faire participer d'autres femmes de son entourage
- Perpétuer les informations sur les techniques de dépistage ;
- Respecter les conseils et les rendez-vous fournis par les prestataires.

8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Finocchiaro-Kessler S, Wexler C, Maloba M, et al. Cervical cancer prevention and treatment research in Africa: a systematic review from a public health perspective. *BMC Womens Health*. 2016;16:29.
2. Musa J, Nankat J, Chad J. Cervical cancer survival in a resource-limited setting-North Central Nigeria. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:15.
3. Adefuye PO, Broutet NJ, de Sanjose S, et al. Trials and projects on cervical cancer and human papillomavirus prevention in sub-Saharan Africa. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 5:F53-9.
4. Chhieng D, Hui P. *Cytology and Surgical Pathology of Gynecologic Neoplasms*: Humana Press; 2011.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
6. 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.
7. 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.
8. Noor R, Tay EH, Low J. *Gynaecologic Cancer: A Handbook for Students and Practitioners* 1st Edition: Jenny Stanford Publishing; 1 edition 2014.
9. Goodman A, Wilbur DC. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 32-2003. A 37-year-old woman with atypical squamous cells on a Papanicolaou smear. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1555-64.
10. 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.
11. Singer A, Khan A. *Singer and Monaghan's Cervical and Lower Genital Tract Precancer: Diagnosis and Treatment* Wiley-Blackwell; 3rd edition; 2014.
12. Singer A, Khan A, Arora R, et al. *Cervical and Lower Genital Tract Precancer: Diagnosis and Treatment*. Third Edition ed. 16 May 2014

2014.

- 13., Ashfaq M, Khan MRCOG (UK), et al. Cervical and Lower Genital Tract Precancer: Diagnosis and Treatment,. Third Editioned. 16 May 2014: this edition first published 2014 © 1994, 2000 Blackwell Science Ltd. 2014 John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
- 14.Miles A, Cockburn J, Smith RA, et al. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer*. 2004;101(5 Suppl):1201-13.
- 15.Franceschi S, Vaccarella S. Beral's 1974 paper: A step towards universal prevention of cervical cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(6):1152-6.
- 16.Adedeji AO. Cancer in Sub-Saharan Africa: Springer International Publishing; 2017.
- 17.Syrjänen K, Syrjänen S. Papillomavirus infections. In: Human pathology. Chichester: Wiley. 2000:11-46.
- 18.Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine*. 2005;23(17-18):2388-94.
- 19.Herrero R, Franceschi S. Vaccination. In: Stewart BW, Wild C, editors. World cancer report. Lyon: International Agency for Research on Cancer; IARC; 2014.
- 20.Society. AC. Infections that can lead to cancer. 2016. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002782-pdf.pdf>
- 21.Jit M, Brisson M, Portnoy A, et al. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(7):e406-14.
- 22.Kim JJ, Sharma M, O'Shea M, et al. Model-based impact and cost-effectiveness of cervical cancer prevention in the Extended Middle East and North Africa (EMENA). *Vaccine*. 2013;31 Suppl 6:G65-77.
- 23.Tracy L, Gaff HD, Burgess C, et al. Estimating the impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV prevalence and cervical cancer incidence in Mali. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):641-5.
- 24.Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer*. 2003;89(1):88-93.
- 25.Wright TC, Jr. Cervical cancer screening in the 21st century: is it time to retire the PAP smear? *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(2):313-23.

26. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):810-9.
27. 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.
28. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer.* 2004;110(6):907-13.
29. Denny L, Sankaranarayanan R. CHAPTER 6 Secondary prevention of cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;94 Suppl 1:S65-S70.
30. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(16):1757-64.
31. 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.
32. Qureshi S, Das V, Zahra F. Evaluation of visual inspection with acetic acid and Lugol's iodine as cervical cancer screening tools in a low-resource setting. *Trop Doct.* 2010;40(1):9-12.
33. Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Esmay 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.
34. 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.
35. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlee F, et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCST). *Int J Cancer.* 2006;119(3):615-23.
36. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1579-88.
37. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1579-88.

38. Kumar N. Cryotherapy in cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Pharmacological Research*. 2012;2(4):127 - 31.
39. Mayeaux EJ, Jr., Spigener SD, German JA. Cryotherapy of the uterine cervix. *J Fam Pract*. 1998;47(2):99-102.
40. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG. Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1992;79(1):105-10.
41. Zacarian SA. Cryo corner: is lateral spread of freeze a valid guide to depth of freeze? *J Dermatol Surg Oncol*. 1978;4(8):561-3.
42. Persad VL, Pierotic MA, Guijon FB. Management of cervical neoplasia: a 13-year experience with cryotherapy and laser. *J Low Genit Tract Dis*. 2001;5(4):199-203.
43. Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy. A Systematic Literature Review. Seattle: ACCP; 2003. Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, No. 1.
44. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(4):545-61.
45. Montz FJ, Holschneider CH, Thompson LD. Large-loop excision of the transformation zone: effect on the pathologic interpretation of resection margins. *Obstet Gynecol*. 1993;81(6):976-82.
46. Baggish MS, Barash F, Noel Y, et al. Comparison of thermal injury zones in loop electrical and laser cervical excisional conization. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(2):545-8.
47. Wright TC, Jr., Richart RM, Ferenczy A, et al. Comparison of specimens removed by CO2 laser conization and the loop electrosurgical excision procedure. *Obstet Gynecol*. 1992;79(1):147-53.
48. Nagar HA, Dobbs SP, McClelland HR, et al. The large loop excision of the transformation zone cut or blend thermal artefact study: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(6):1108-11.
49. Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL, et al. Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone. *Lancet*. 1994;343(8888):32-4.
50. Dunn TS, Killoran K, Wolf D. Complications of outpatient LLETZ procedures. *J Reprod Med*. 2004;49(2):76-8.
51. Suh-Burgmann EJ, Whall-Strojwas D, Chang Y, et al. Risk factors for cervical stenosis after loop electrocautery excision procedure. *Obstet Gynecol*. 2000;96(5 Pt 1):657-60.

52. Reich O, Pickel H, Lahousen M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol.* 2001;97(3):428-30.
53. Reich O, Lahousen M, Pickel H, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol.* 2002;99(2):193-6.
54. Orbo A, Arnesen T, Arnes M, et al. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol.* 2004;93(2):479-83.
55. Wright TC, Jr., Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med.* 2003;348(6):489-90.
56. Chew GK, Jandial L, Paraskevaidis E, et al. Pattern of CIN recurrence following laser ablation treatment: long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 1999;9(6):487-90.
57. Draeby-Kristiansen J, Garsaae M, Bruun M, et al. Ten years after cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(1):43-5.
58. Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software; 2001. *The Cochrane Library, Issue 3 Oxford: Update Software.* 2001.
59. Gornall RJ, Boyd IE, Manolitsas T, et al. Interval cervical cancer following treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10(3):198-202.
60. Shumsky AG, Stuart GC, Nation J. Carcinoma of the cervix following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1994;53(1):50-4.
61. 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.
62. Philips Z, Avis M, Whynes DK. Knowledge of cervical cancer and screening among women in east-central England. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(4):639-45.

63. Fang DM, Baker DL. Barriers and facilitators of cervical cancer screening among women of Hmong origin. *J Health Care Poor Underserved*. 2013;24(2):540-55.
64. Fort VK, Makin MS, Siegler AJ, et al. Barriers to cervical cancer screening in Mulanje, Malawi: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:125-31.
65. Yanikkerem E, Goker A, Piro N, et al. Knowledge about cervical cancer, pap test and barriers towards cervical screening of women in Turkey. *J Cancer Educ*. 2013;28(2):375-83.
66. Matejic B, Vukovic D, Pekmezovic T, et al. Determinants of preventive health behavior in relation to cervical cancer screening among the female population of Belgrade. *Health Educ Res*. 2011;26(2):201-11.
67. Augusto EF, Rosa ML, Cavalcanti SM, et al. Barriers to cervical cancer screening in women attending the Family Medical Program in Niteroi, Rio de Janeiro. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(1):53-8.
68. Abdullahi A, Copping J, Kessel A, et al. Cervical screening: Perceptions and barriers to uptake among Somali women in Camden. *Public Health*. 2009;123(10):680-5.
69. Dimitrakaki C, Boulamatsis D, Mariolis A, et al. Use of cancer screening services in Greece and associated social factors: results from the nation-wide Hellas Health I survey. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18(3):248-57.
70. Giarelli E, Bruner DW, Nguyen E, et al. Research participation among Asian American women at risk for cervical cancer: exploratory pilot of barriers and enhancers. *J Immigr Minor Health*. 2011;13(6):1055-68.
71. Rafael R, Moura A. Barriers to implementation of cervical cancer screening: a household survey in the coverage area of the Family Rio de Janeiro State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2010.
72. Vicus D, Sutradhar R, Lu Y, et al. The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer: a population based case-control study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):167-71.
73. Lonnberg S, Nieminen P, Luostarinen T, et al. Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. *Int J Cancer*. 2013;132(9):2134-40.

9. FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : TRAORE

Prénom : Oumar

Titre de la thèse : Épidémiologie et prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dans la commune II du district de Bamako

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine et d'Odonto
Stomatologie (FMOS).

Secteur d'intérêt : Gynécologie-Obstétrique.

Résumé :

Objectif : Évaluer le profil épidémiologique des lésions précancéreuses et cancéreuses des femmes provenant de la commune II du District de Bamako.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude transversale, descriptive et analytique allant de 01 janvier 2010 au 31 Décembre 2017 (8 ans). Les données ont été saisies à l'aide des logiciels Access 2010 et SPSS (version 12.0 ; 16.0 et 20.0). Les analyses statistiques ont été effectuées sur le logiciel SAS 9.4. Nous avons calculé des moyennes, médianes et pourcentages selon le type de variable. Les tests statistiques utilisés étaient le Kh², l'Odds ratio et son intervalle de confiance.

Résultat : Parmi les 9058 femmes provenant de la commune II qui ont été dépistées pour le cancer du col utérin durant la période du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2017, 99,1% sont venues d'elles-mêmes pour le dépistage. Les

femmes âgées entre 25 à 29 ans étaient les plus représentées dans cette étude (17,4%).

-Durant la période de l'étude, la prévalence d'anomalies cellulaires détectées par l'IVA était de 6.7% (604/8984) et celles détectées par l'IVL était de 7,1% (627/8988). Enfin, les cas de suspicion de cancer ont représenté 0,7% pour les deux tests. La prévalence des lésions précancéreuses était de 3,3% et celle des lésions -cancéreuses de 0,8%. Les traitements les plus fréquemment utilisés étaient la cryothérapie, la RAD et la radio-chimiothérapie. Le taux de suivi était très faible chez les femmes avec lésions de bas grade, et ce, pour le suivi de 3 mois, 6 mois et 12 mois. Par contre, les femmes avec lésions CIN2 et CIN3 avaient un meilleur taux de suivi pour toute la période. Le principal facteur de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin était l'âge dans notre étude. Chez 25,3 % des femmes dépistées, on retrouve l'utilisation une méthode contraceptive. Le nombre de gestité constitue également un facteur de risque avec 29,7 % chez les paucigestes et 27,1 % chez les multigestes. Couverture générale en dépistage du cancer du col utérin chez les femmes de 15 à 80 ans était de 8,9% dans la commune II (9057/101816), avec couverture maximale observée chez les femmes âgées de 35 à 39 ans.

Conclusion : Le cancer du col de l'utérus demeure un problème de santé publique dans les pays en développement. Les méthodes visuelles (IVA/IVL) constituent une alternative moins coûteuse par rapport au frottis cervico-vaginal et fournissant des résultats immédiats dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses.

Mot clef : Épidémiologie, lésions précancéreuses, cancéreuses, col utérin

10. SERMENT D'HYPPOCRATE

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

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de 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 confrères si j'y manque.

Je le jure