

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique



République du Mali
Un peuple-Un But-Une Foi

UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO

Année universitaire : 2018 - 2019

N°/.... /.... /

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

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

Par :

M. Ichaka DJIBO

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

Jury

Président : Pr. Cheick B TRAORE

Membres : Pr. Kassoum KAYENTAO

Co-directeur : Dr. Soumana Oumar TRAORE

Directeur : Pr. Ibrahima TEGUETE

DÉDICACES

Je dédie tout ce travail au bon **DIEU**,

Le tout puissant, le Miséricordieux, l'Omniscient, l'Omnipotent. Que sa grâce, son pardon, ses bénédictions, soient accordés au meilleur de ses créatures notre Prophète Mohamed ; Paix et Salut sur lui, sur toute sa famille et sur tous ses compagnons. Dieu, merci d'avoir veillé sur moi, de m'avoir permis de mener à bien, ce travail et de voir ce jour que j'attendais tant. J'implore ALLAH, le maître de toutes les créatures, détenteur du destin, de nous donner une longue vie pleine de succès, de santé de prospérité et de nous guider sur le bon chemin, amen.

A mon père, Amadou DJIBO,

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

A ma mère, Fatoumata GANA,

Affectueusement appelée *MAMAN LOUPE*, maman exemplaire, source de ma vie et pionnière de mon éducation, tes conseils, tes encouragements et tes bénédictions n'ont jamais fait défaut tout au long de mon existence. Ce travail est le fruit de ta bonne foi et de tes sacrifices. Que Dieu te donne encore longue vie, car nous avons et aurons toujours besoin de toi. Merci pour tout maman.

A mon tonton, Docteur Boureima TOLOFOUDIE

Vous êtes ce vaillant médecin, patient, courageux et toujours soucieux du bien-être des patients ; aujourd'hui les mots me manquent pour vous exprimer ma profonde gratitude. Tonton vous avez cru en moi, vous m'avez donné aussi l'opportunité de compétir avec mes camarades, Plus qu'un logeur, vous êtes pour moi une source d'inspiration et un modèle à suivre. Je vous dois ce travail et soyez en fier.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont à l'endroit de :

Nos éminents maîtres des centres hospitaliers et universitaires. Nous avons bénéficié de vos enseignements depuis nos études médicales de base. Vos immenses qualités humaines, de praticiens, de formateurs et de chercheurs ont guidé nos choix de formation universitaires. Nous espérons ne jamais vous décevoir. Recevez ici, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A la famille TOLOFOUDIE à *Magnambougou* et SOMBORO à *Diagnéguéla* particulièrement à Dr TOLOFOUDIE B et son épouse Ami GARANGO, plus qu'un logeur et logeuse vous avez été pour moi un père et une mère. Veuillez recevoir ici l'expression de ma profonde reconnaissance. Merci pour l'accueil et le soutien indéfectible.

A mes frères et sœurs : Hassane, Bintou et Maimouna, avec vous j'ai compris le sens de la famille. Vos encouragements et vos conseils m'ont toujours accompagné depuis le primaire. Je ne peux que vous dire merci du fond du cœur, que Dieu le tout puissant nous garde uni encore pendant longtemps.

A mes cousins et cousines : Ibrahim GARANGO, Amadou, Mariam, Salimata DJIBO, Mohamed, Jean Bosco, Daouda, Moumine, Léon, Yaya, Djénéba, Allaye TOLOFOUDIE, malgré qu'on ait souvent des disputes, vous m'avez toujours soutenu avec beaucoup de générosité et de bon cœur. Que l'éternel réalise tous vos vœux et vous comble de bonheur dans tous vos projets.

A tout le personnel du centre de santé de référence de la commune V : Aux docteurs : Mamadou Traoré, Oumar M Traoré, Soumana O Traoré, Gogo Tall, Fa Issif Kouyaté, Jozeph Koné. Ce travail est le fruit de votre volonté de parfaire, de votre disponibilité et surtout de votre savoir-faire. Comptez sur ma disponibilité et ma profonde gratitude, merci infiniment.

A Mme CISSE Mariam ONGOIBA et toute son équipe depuis l'unité de dépistage du cancer du col du CSRéf de la commune V, merci infiniment pour les relations humaines et professionnelles vécues ensemble au cours de mon passage dans votre unité.

A tous les internes du service de gynécologie-obstétrique du CSRéf de la commune V, particulièrement à mes coéquipiers internes **SOGOBA S, OULALE O, Roméo G, NADIO M,** vous m'avez toujours témoigné amour et respect. Les mots me manquent aujourd'hui pour vous exprimer ma reconnaissance. Je ne peux que vous dire merci et bon vent.

A mes très chers amis : Cheickna KONARE, Fatogoma Ladji KONE, confidents et partenaires de lutte, merci pour les encouragements, les conseils et les complicités. Avec vous, j'ai compris le sens de l'amitié. Puisse Dieu vous donner longue vie. Amen.

A toute l'équipe du service d'anatomie pathologie du CHU du point G.

A tout le personnel de l'unité de dépistage du cancer du col du CHU Gabriel Touré, particulièrement à *tanti Nènè* qui n'a ménagé aucun effort pour nous accueillir à bras ouverts au cours des enquêtes. Merci pour tout *tanti*.

A tout le personnel de la clinique ALGI, merci pour votre accompagnement au cours de l'élaboration de ce travail. Puisse l'éternel vous couronner de sa grâce.

A docteur Traoré Sidi, Toi qui m'as toujours conseillé d'être courageux et que tout n'est qu'une question de temps, merci infiniment pour les conseils prodigués.

A tous mes camarades de thèse : Internes Ismaël Keita, Boulaye Diawara, Sékou Niang, Moussa Camara. Nous avons assez souvent eu des points de vue discordants, mais nous sommes toujours parvenus à avoir des terrains d'attente. Merci pour votre franche collaboration tout au long de ce travail.

A Mme Tounkara Fatoumata, plus qu'un coach, tu es pour nous une grande sœur particulière. Tu as toujours supporté nos caprices. Ton dévouement et ton engagement n'ont point fait défaut pour la réussite de ce travail. Nous ne pouvons que remercier le bon Dieu de t'avoir mis sur notre chemin.

Et à toute ma promotion : la 8ème promotion du numerus clausus (**promotion Feu Moussa Traoré**).

HOMMAGES AUX MEMBRES DE 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,

Vous nous avez fait honneur en acceptant de siéger dans ce jury comme président. C'est une chance et un privilège pour nous de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique. Vos compétences professionnelles incontestables et vos qualités humaines vont de vous une source d'inspiration. Veuillez, cher maitre trouver dans ce travail l'expression de notre haute considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE :

Professeur KAYENTA O Kassoum

- **Maitre de recherche en Biostatistique/ Santé publique.**
- **Co-responsable de l'unité paludisme et grossesse à M.R.T.C (Malaria Research and Training Center)**
- **Enseignant chercheur.**

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 TRAORE Soumana Oumar

- **Gynécologue-obstétricien**
- **Praticien hospitalier au CSRéf CV**
- **Maitre-assistant à la F.M.O.S**
- **Membre de la S.O.M.A.G.O**

Cher maitre, nous sommes très émus de vous avoir comme co-directeur. Votre disponibilité, votre courage, votre rigueur dans le travail et votre dévouement particulier dans la lutte contre le décès maternel font de vous un exemple à suivre. Puisse Dieu vous donner longue vie.

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 au Mali**

Cher maitre, En dirigeant ce travail, vous avez guidé nos pas dans la recherche scientifique et vous nous avez inculqué honnêteté, courage et assiduité. Nous sommes particulièrement touchés par votre simplicité, votre rigueur et vos qualités scientifique et sociale. Permettez-nous de vous exprimer ici, cher maitre le témoignage de notre profonde reconnaissance.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES	II
REMERCIEMENTS.....	IV
HOMMAGES AUX MEMBRES DE JURY.....	VII
LISTE DES FIGURES	XIV
LISTE DES TABLEAUX	XVI
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XVII
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	3
2.1. Objectif général :.....	3
2.2. Objectifs spécifiques	3
3. GÉNÉRALITÉS	4
3.1. Anatomie du col utérin :.....	4
3.1.1. Zone de transformation :.....	5
3.2. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus :.....	6
3.2.1. Fardeau global du cancer du col utérin :.....	6
3.2.2. Fardeau régional du cancer du col utérin :.....	8
3.2.3. Infection au human papillomavirus :	11
3.2.4. Les fonctions des protéines d'HPV :	12
3.2.5. Facteurs de risque du cancer du col de l'utérus :.....	16
3.3. Lésions précancéreuses du col utérin :.....	20
3.3.1. Évolution historique et terminologie :	20
3.3.2. Critères de classification des lésions intraépithéliales malpighiennes : 24	
3.4. Cancer du col utérin :	37
3.4.1. Carcinome épidermoïde :.....	37
3.4.2. Adénocarcinome in situ :	40
3.5. Prévention du cancer du col utérin :.....	44
3.5.1. Programme de dépistage du cancer du col utérin:	44
3.5.2. Le dépistage du cancer du col de l'utérus :.....	60
3.5.3. Prévention primaire :	63
3.5.4. Prévention secondaire :.....	66
3.5.4.1. Prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin :	77

Colposcopie.....	77
□ Traitement des lésions précancéreuses du col utérin :	80
4. MÉTHODOLOGIE.....	93
4.1. Cadre d'étude:.....	93
4.2. Type et période d'étude :	99
4.3. Population d'étude :	99
4.3.1. Critères d'inclusion :	99
4.3.2. Critères de non inclusion :	99
4.4. Organisation des activités du dépistage du cancer du col utérin :.....	100
4.4.1. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses:	103
4.5. Collecte des données:.....	104
4.6. Assurance qualité :	105
4.7. Saisie et analyse des données :.....	105
5. RÉSULTATS	107
5.1. Description générale :	107
5.2. Profil des femmes dépistées :.....	107
5.3. Dépistage du cancer du col utérin:.....	112
5.3.1. Nombre annuel de femmes dépistées :	112
5.3.2. Dépistage par IVA/IVL :	113
5.3.3. Anatomie pathologique :.....	113
5.3.4. Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon le mode d'admission :	114
5.3.5. Âge moyen selon le type de lésion.	115
5.3.6. Répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge :115	
5.3.7. Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité : 116	
5.3.8. Facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :	117
5.3.9. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin :	119
5.4. Couverture en dépistage du cancer du col utérin :	121
6. DISCUSSION	123
7. RECOMMANDATIONS	129
8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	131
9. FICHE SIGNALÉTIQUE	149

10. SERMENT D'HYPPOCRATE 151

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus standardisé selon l'âge dans le monde en 2018.....	6
Figure 2 : Incidence du cancer du col utérin dans certains pays.....	7
Figure 3 : Taux d'incidence standardisé selon l'âge (dans le monde), cancer du col utérin, tous les âges [25].	10
Figure 4 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer col de l'utérus standardisés pour l'âge (Monde) estimés en 2018 [25].....	10
Figure 5 : Génome du HPV 16.	12
Figure 6 : LIEHG/CIN 3 et aspect d'atypie mitotique.....	26
Figure 7 : LIEBG/CIN	27
Figure 8 : LIEHG/CIN2.....	29
Figure 9 : LIEHF mince.....	30
Figure 10 : LIEHG kératinisante	31
Figure 11 : Immunomarquage de p16 dans la LIEHG.....	35
Figure 12 : Immunomarquage de p16 dans la LIEBG.....	35
Figure 13: Frottis de carcinome épidermoïde.....	39
Figure 14 : Pièce réséquée d'un cas de carcinome épidermoïde.	40
Figure 15 :Adénocarcinome in situ.....	42
Figure 16 :Histopathologie d'adénocarcinome in situ.....	43
Figure 17 : Inspection visuelle avec l'iode de Lugol modèles de coloration associés à des résultats de tests négatifs (-) et positifs (+) [16].	71
Figure 18 : Sensibilité absolue et spécificité des tests IVA, IVL et HPV pour la détection de CIN2 + en Afrique subsaharienne.	72
Figure 19 : Colposcopie.....	78
Figure 20 : Col anormal après application de l'acide acétique.....	81
Figure 21 : Col anormal, lésion de haut grade.....	82
Figure 22 : Principe de base de l'électro-résection à l'anse.	85
Figure 23 : Cicatrisation complète après LEEP.....	87
Figure 24 : Conisation à bistouri froid.....	87
Figure 25 : La formation de la boule de glace immédiatement après la cryothérapie, la zone de lésion et de transformation subissant une cryonécrose.	88
Figure 26 : Carte sanitaire de la Commune V.	96
Figure 27 : Répartition des femmes selon la tranche d'âge.....	108
Figure 28 : Répartition des femmes selon les années de naissance.....	108
Figure 29 : Répartition des femmes selon la gestité.	109
Figure 30 : Répartition des femmes selon la gestité et les années de naissance.	110

Figure 31 : Répartition des femmes selon le régime matrimonial.....	111
Figure 32 : Répartition des femmes selon l'année de naissance et le régime matrimonial.....	111
Figure 33 : Répartition des femmes selon l'utilisation d'une méthode contraceptive.....	112
Figure 34 : Fréquence des femmes dépistées par an.....	112
Figure 35 : Répartition des lésions selon le mode d'admission.....	114
Figure 36 : Âge moyen des femmes selon le type de lésion.....	115
Figure 37 : Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge.	116
Figure 38 : Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité.	117
Figure 39 : Répartition des traitements selon le mode d'admission.....	120
Figure 40 : Traitement réalisé selon le type de lésions.....	121
Figure 41 : Couverture par tranche d'âge.....	122

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères histopathologies essentiels de l'adénocarcinome in situ.....	42
Tableau II : Barrières fréquentes lors de la mise en œuvre efficace des services de dépistage existants au niveau des soins primaires: Afrique du Sud, Pérou et El Salvador.	51
Tableau III: Étapes critiques pour la planification des services de dépistage du cancer du col utérin.....	52
Tableau IV: Principes des systèmes d'information sanitaire.....	60
Tableau V: Programmes nationaux de vaccination contre l'HPV en Afrique subsaharienne [212, 213].	66
Tableau VI: Critères pour catégoriser les résultats du test IVA [16].....	67
Tableau VII: Performance et caractéristiques des méthodes de dépistage.	68
Tableau VIII : Critères de catégorisation des résultats du test IVL [16].	71
Tableau IX: Préparation, équipement et colposcopie étape par étape.	78
Tableau X: Étape par étape de l'électro-résection à l'anse/ résection à l'anse large de la zone de transformation.....	86
Tableau XI: La préparation et les procédures de cryothérapie étape par étape ..	89
Tableau XII: Les centres de santé communautaires de la commune V	95
Tableau XIII: Les différentes variables étudiées	104
Tableau XIV: Répartition des femmes selon le mode d'admission.....	110
Tableau XV: Résultats du test IVA.	113
Tableau XVI: Résultats du test IVL.	113
Tableau XVII: Résultats histologiques.	114
Tableau XVIII: Facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.....	118
Tableau XIX: Répartition des lésions selon le mode de traitement réalisé.	119
Tableau XX: Couverture par aire de santé.....	122
Tableau XXI: Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus selon la littérature africaine.	125

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACCP	: Alliance pour la Prévention du Cancer du Col
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ASCCP	: Société Américaine de Colposcopie et de Pathologie Cervicale
CAP	: Collège des pathologistes Américains
CDK	: Kinase Cycline Dépendante
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CIN	: Néoplasie Intraépithéliale Cervicale
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
CIS	: Carcinome épidermoïde in Situ
CO₂	: Dioxyde de Carbone
CSCom	: Centre de Santé Communautaire
CSRéf	: Centre de Santé de Référence
CT	: <i>Chlamydia trachomatis</i>
DALY	: Disability Adjusted Life Years
EVCI	: Espérance de vie corrigée de l'Incapacité
FDA	: Food and Drug Administration
FMOS	: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
GAVI	: Global Alliance for Vaccines and Immunization/ Alliance Globale pour les Vaccins et l'Immunsation
HPV	: Human Papillomavirus
HR	: Haut Risque
IC	: Intervalle de Confiance
ICESCC	: Collaboration Internationale sur les études épidémiologiques pour les cancers du col
IDH	: Incidence de Développement Humain

IVA	: Inspection Visuelle après application d'Acide acétique
IVL	: Inspection Visuelle après application du Lugol
JSC	: Jonction Squamo-Cylindrique
LAST	: Lower Anogenital Squamous Terminology
LCR	: Longue Région de Contrôle
LEEP	: Loop Electrical Excision Process
LIE	: Lésion Intra Épithéliale
LIEBG	: Lésion Intraépithéliale de Bas Grade
LIEHG	: Lésion Intraépithéliale de Haut Grade
LLETZ	: Large Loop Excision of the Transformation Zone/ Résection à l'Anse Large de la Zone de Transformation
MRTC	: Malaria Research and Training Center
N₂O	: Dioxyde d'Azote
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONG	: Organisation Non Gouvernementale
PATH	: Programme pour une Technologie Appropriée
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PEV	: Programme élargi de Vaccination
PIB	: Produit Intérieur Brut
pRb	: Protéine du Rétinoblastome
RAD	: Résection à l'Anse Diathermique
RDC	: République Démocratique du Congo
SAGO	: Société Africaine de Gynécologie-Obstétrique
SOMAGO	: Société Malienne de Gynécologie-Ostétrique
START	: Screening Technologies to Advance Rapid Testing
U.S.T.T-B	: Université des Sciences Techniques et des Technologies de Bamako
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

ZT : Zone de Transformation

1. INTRODUCTION

Le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met en moyenne quinze ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus humain (HPV) oncogène à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection [1, 2]. C'est une maladie largement évitable par la prévention secondaire et c'est l'un des cancers les plus fréquents chez les femmes vivant dans les pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires [3, 4]. Une réduction considérable de l'incidence et de la mortalité par cancer du col de l'utérus est survenue au cours du siècle dernier dans les pays capables de mettre en place des programmes de dépistage nationaux efficaces [5-7]. Ces programmes basés sur des frottis de Papanicolaou permettent l'identification et le traitement des lésions précancéreuses du col utérin avant leur évolution vers le cancer invasif [5, 8-10]. Cependant, ces programmes sont coûteux et nécessitent des systèmes de santé robustes et bien financés. Peu de pays à ressources limitées ont lancé ou poursuivi des programmes de prévention du cancer du col utérin basés sur la cytologie, et ces pays connaissent des taux d'incidence et de mortalité très élevés [11-13]. Le fardeau inégal du cancer du col utérin est un exemple de l'impact d'un accès inégal aux soins de santé. Heureusement, d'autres stratégies de prévention du cancer du col utérin ont été étudiées et largement évaluées dans ces contextes [9, 14-16]. Les méthodes d'inspection visuelles telles que l'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) ou l'inspection visuelle après application du Lugol (IVL) sont des méthodes prometteuses de prévention secondaire pour la plupart des pays à faibles ressources [9, 17, 18].

Depuis 2001, le Mali a mis en place un programme de dépistage du cancer du col utérin basé sur l'IVA/IVL. Malheureusement en 2010, la couverture en

dépistage était inférieure à 15%. Ceci a amené l'association des femmes d'orange Mali a financé une campagne de dépistage du cancer du col utérin intitulé « Week-end 70 » pour la période du 1^{er} juillet 2016 au 31 décembre 2017. L'objectif principal de cette campagne était de dépister au moins 70% des femmes du District de Bamako. Nous apporterons dans ce document les principaux résultats obtenus dans le centre de santé de référence de la commune V du District de Bamako. La couverture en dépistage du cancer du col utérin sera également présentée pour la période de 2010 à 2017.

2.OBJECTIFS

2.1. Objectif général :

Faire le bilan des activités de dépistage avant et après la campagne de dépistage du cancer du col utérin « Week-end 70 » en commune V du District de Bamako.

2.2. Objectifs spécifiques

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

3. GÉNÉRALITÉS

3.1. Anatomie du col utérin :

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

L'épithélium malpighien stratifié de la partie vaginale est composé de plusieurs couches classiquement décrites comme étant basales, parabasales, intermédiaires et superficielles. La couche basale est consistée en une seule rangée de cellules et repose sur une fine membrane basale. C'est la couche dans

laquelle se produit la mitose active. Les couches parabasale et intermédiaire constituent ensemble la couche de cellules épineuses, qui est analogue à la même couche de l'épiderme. L'épaisseur de la couche superficielle varie en fonction du degré de stimulation par les œstrogènes. Ce sont principalement des cellules aplaties qui présentent un degré croissant d'acidophilie cytoplasmique vers la surface. L'épaisseur et la teneur en glycogène de l'épithélium augmentent après la stimulation par les œstrogènes et intervient dans l'effet thérapeutique des œstrogènes en cas de vaginite atrophique. La coloration du glycogène dans l'épithélium normal de la partie vaginale est la base du test de Schiller.

3.1.1. Zone de transformation :

Presque tous les cancers du col utérin surviennent dans une petite zone anatomique du col [19], appelée zone de transformation cervicale (ZT). Cette région se développe entre l'épithélium cylindrique sécrétoire de l'endocol et l'épithélium malpighien stratifié de l'exocol. La ZT contient des cellules malpighiennes métaplasiques dérivées des cellules souches (cellules de réserve) de l'endocol. Bien que la majorité des cancers du col utérin prennent origine dans la ZT, on ne sait pas pourquoi cette région est plus susceptible à la conversion maligne. Plusieurs hypothèses ont été examinées, l'existence d'une suppression immunitaire localisée dans cette région [20], l'augmentation de l'expression des récepteurs aux œstrogènes sur les cellules métaplasiques épithéliales ou les cellules stromales de la ZT [21], la prolifération cellulaire accrue et la différenciation instable des cellules métaplasiques [22], ou la concentration accrue en cellules souches dans la ZT [23]. L'épithélium normal d'exocol de la ZT est composé d'épithélium malpighien stratifié formé par un mouvement continu de cellules de la couche basale vers la couche superficielle. Le mouvement ascendant s'accompagne de la différenciation cellulaire,

d'aplatissement cellulaire et d'expression de gènes pour des protéines structurales telles que les kératines [24].

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

3.2.1. Fardeau global du cancer du col utérin :

Le cancer du col utérin, causé par « human papillomavirus (HPV) », est la quatrième tumeur maligne la plus importante chez la femme au monde, après le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du poumon, avec environ 569 847 nouveaux cas et 311 665 décès en 2018 [25]. Les taux d'incidence et de mortalité ont diminué d'environ 1,6% par an dans la plupart des pays du monde [26]. Cette diminution s'explique par l'accès accru aux services de santé, la réduction des facteurs de risque (tels que les taux de fécondité), l'amélioration de traitement, et la réussite des programmes de dépistage basés sur la cytologie. Cependant, plus de 80% des cas et 88% des décès surviennent dans les pays à revenus faibles et intermédiaires. Le cancer du col utérin reste le principal cancer chez les femmes dans de nombreux pays à revenus faibles et intermédiaires (Figure n°1); certaines zones rapportent des augmentations récentes des taux, y compris plusieurs économies d'Europe et d'Asie centrale [27].

Figure 1 : Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus standardisé selon l'âge dans le monde en 2018.

Une caractéristique remarquable du cancer du col utérin est sa variation par pays, avec une corrélation généralement forte entre le niveau de développement et l'incidence et la mortalité. La survie, une fois que la maladie est apparue est également bien meilleure dans les pays riches par rapport aux pays pauvres. La figure n° 2 montre les tendances de l'incidence et de la mortalité dans certains pays.

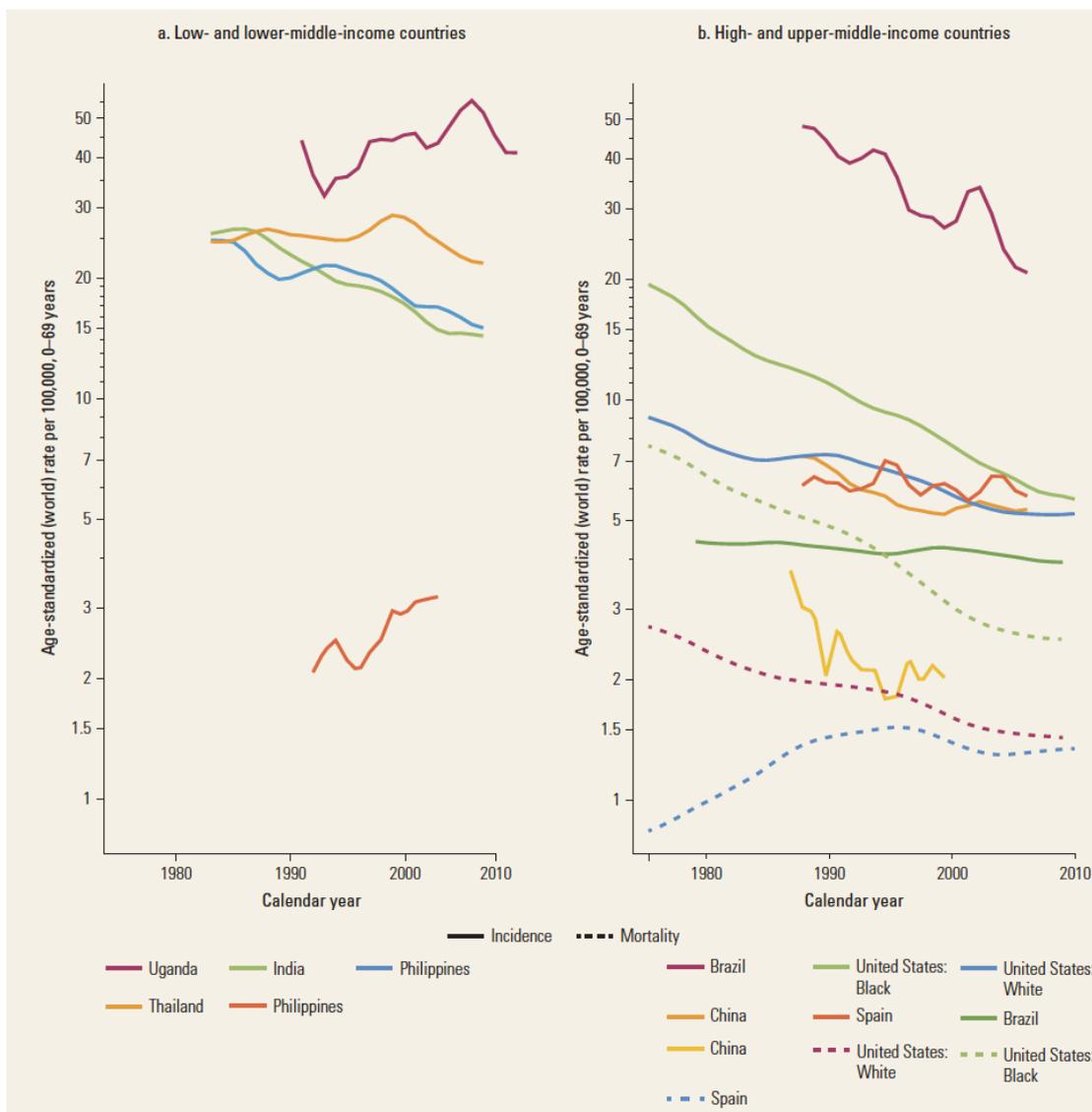


Figure 2 : Incidence du cancer du col utérin dans certains pays.

Source: CI5plus (<http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx>) and WHO Mortality Database (http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html).

3.2.2. Fardeau régional du cancer du col utérin :

Malgré le déclin global des taux, le nombre de nouveaux cas et les décès par cancer du col utérin ont constamment augmenté d'environ 0,5% par an en raison du vieillissement de la population. En absence de nouvelle intervention, l'augmentation continuera, en particulier dans les pays à faibles revenus et à revenus intermédiaires où l'espérance de vie des femmes s'améliore. Par exemple, en Amérique Latine et aux Caraïbes, le nombre estimé de nouveaux cas devrait augmenter de 75% entre 2002 et 2025 si les taux d'incidence restent au même niveau qu'en 2002, uniquement en raison de la croissance démographique et du vieillissement [28].

La maladie est fortement influencée par les pratiques culturelles et religieuses qui régissent le comportement sexuel et la transmission du HPV. L'Afrique sub-saharienne a les taux estimés de cancer du col utérin les plus élevés. en Guinée, au Malawi et en Zambie, le taux d'incidence normalisé selon l'âge est supérieur à 50 pour 100 000 [27]. Par contre, dans les pays du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord, tels que l'Algérie, la République arabe d'Égypte, la Libye, le Soudan et la Tunisie, où le comportement sexuel est plus conservateur, les taux d'incidence enregistrés sont inférieurs à 10 pour 100 000 femmes. Dans les pays à revenus élevés, les taux sont encore plus bas: environ 5 pour 100 000 femmes. L'Amérique latine, les Caraïbes, la Guyane, le Honduras, la Jamaïque et le Nicaragua ont des taux d'environ 40 pour 100 000. En Asie, les taux les plus élevés sont enregistrés au Bangladesh, au Cambodge, en Inde et au Népal. La carte sur la Figure n°3 montre l'incidence du cancer du col de l'utérus par pays en 2018. La Figure n°4 montre le contraste entre les taux d'incidence et de mortalité selon le groupement par revenus nationaux. Même dans les pays à revenus élevés, les taux d'incidence et de mortalité les plus élevés concernent les femmes les plus pauvres ou les plus marginalisées. Par exemple, aux États-Unis, où les taux moyens sont bas et où le cancer a récemment diminué au cours

des dernières décennies, il existe toujours de fortes disparités selon la race et le statut socioéconomique [29], ce qui reflète la variabilité de l'accessibilité aux services. L'autre caractéristique notable du cancer du col utérin est qu'il affecte les jeunes femmes qui ont souvent beaucoup d'enfants. L'âge médian de décès des femmes atteintes d'un cancer du col utérin est de 54 ans; le fardeau de la maladie chez les moins de 40 ans est élevé par rapport aux autres cancers, ceci en raison du grand nombre de femmes de ces groupes d'âge dans les pays à faibles revenus ou à revenus moyens et le fait que les taux de cancer du col de l'utérus commencent à augmenter au jeune âge que les autres cancers. Étant donné que le cancer du col utérin touche des femmes relativement jeunes, il figure au premier rang des cancers selon le nombre d'années de vie d'incapacité ajusté (DALY). Dans une étude récente, le DALY provoqué par le cancer du col utérin variait de 84 pour 100 000 femmes dans les zones où l'indice de développement humain (IDH) était élevé [2], à 595 pour 100 000 dans les zones à faible IDH [30]. Les DALY ajustées pour l'âge pour le cancer du sein allaient d'un maximum de 566 DALY pour 100 000 personnes dans des populations présentant un IDH très élevé à 387 parmi celles présentant un faible IDH.

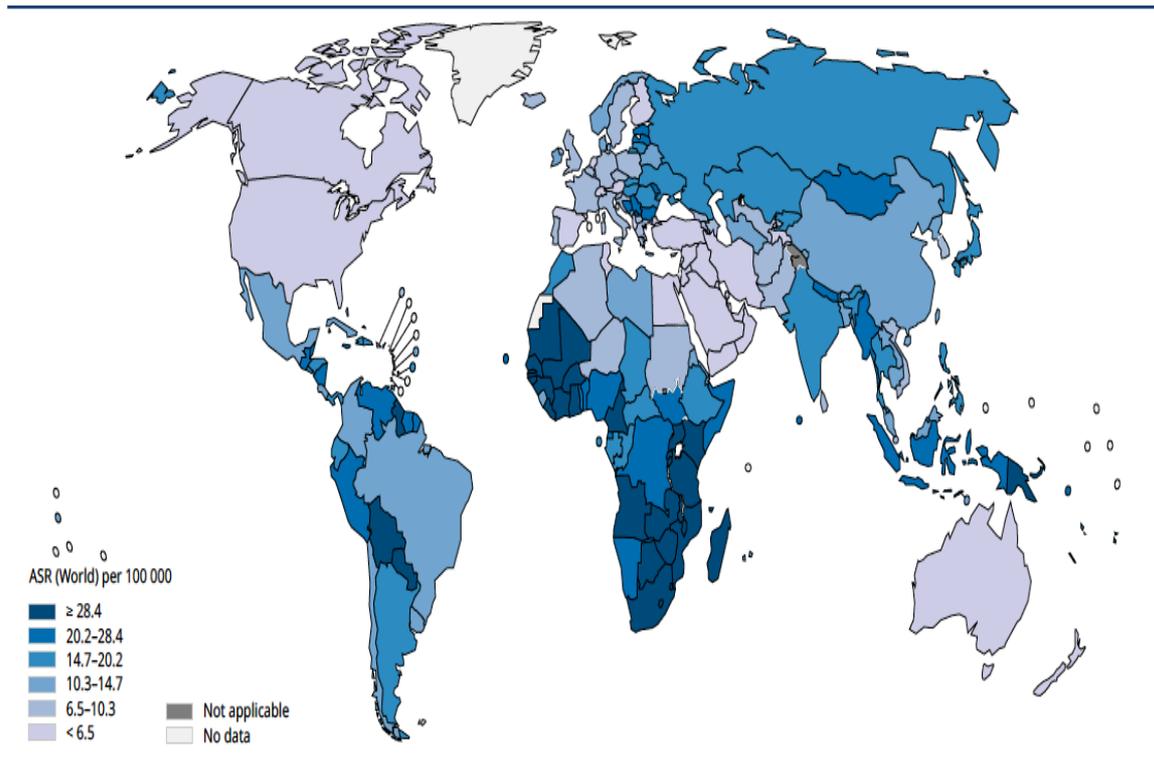


Figure 3 : Taux d'incidence standardisé selon l'âge (dans le monde), cancer du col utérin, tous les âges [25].

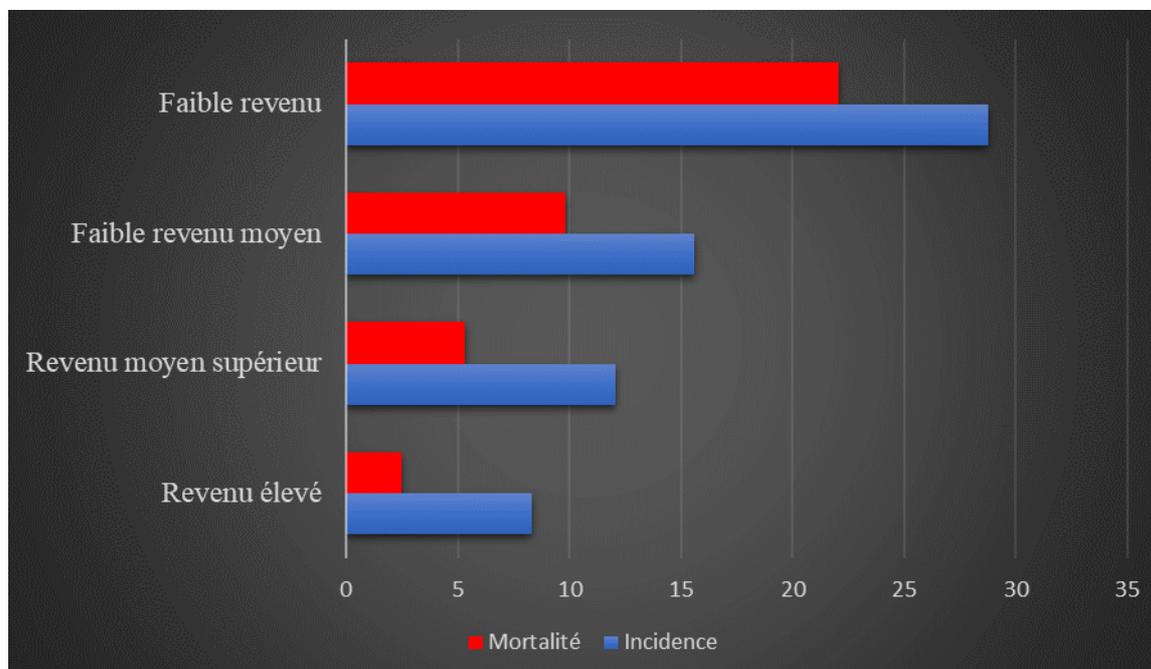


Figure 4 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer col de l'utérus standardisés pour l'âge (Monde) estimés en 2018 [25].

3.2.3. Infection au human papillomavirus :

Biologie moléculaire des infections à HPV :

Les HPV sont des virus à ADN double brin et comprennent un génome circulaire d'environ 8 kb enfermé dans une capsidie icosaédrique composée de protéines de capsidie virales L1 et L2 [31]. La réplication virale et la production de particules virales nécessitent une différenciation malpighienne, qui sous-entend l'association étroite entre l'infection à HPV et les surfaces épithéliales malpighiennes. Les génomes de tous les HPV sont similaires, contenant des gènes qui codent pour les protéines "précoces" (E1, E2, E4, E5, E6, E7) et "tardives" (L1, L2). Ces deux blocs de gènes sont séparés (entre L et E) par une région non codante [ou longue région de contrôle (LCR)], qui contient des éléments de réponse glucocorticoïdes et l'origine de la réplication de l'ADN (Figure n°5) [32].

Les gènes de HPV codent seulement pour une protéine ayant une activité enzymatique (E1, une hélicase) et, par conséquent, les HPV doivent perturber les mécanismes de réplication de l'ADN et de synthèse des protéines de l'hôte afin de se répliquer. Cela implique une interférence avec le contrôle du cycle cellulaire, induisant la réplication de l'ADN dans les cellules malpighiennes différenciées post-mitotiques, et l'inhibition des voies apoptotiques, empêchant la mort cellulaire en réponse à l'infection.

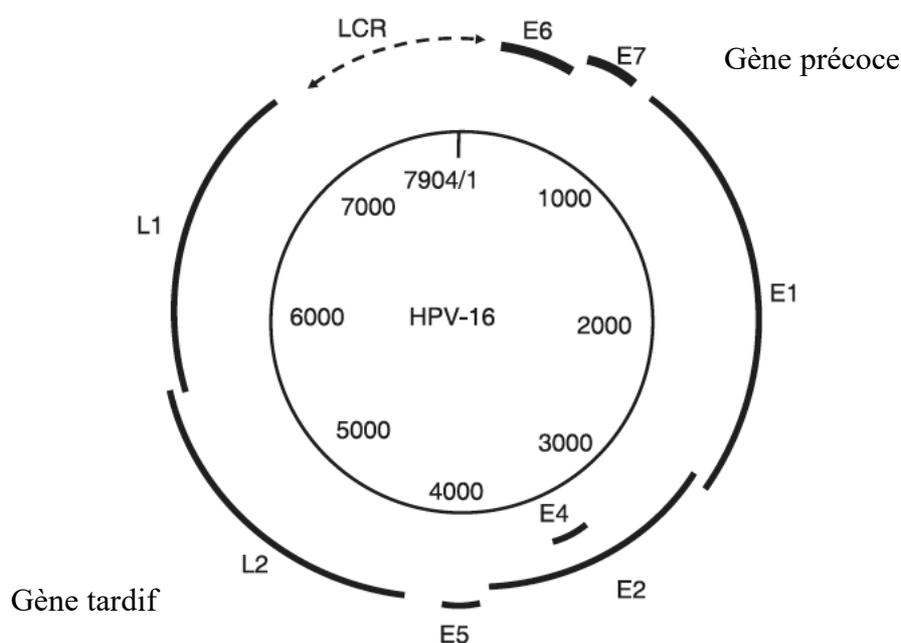


Figure 5 : Génome du HPV 16.

Le génome du HPV est une molécule d'ADN double brin circulaire d'environ 8 000 paires de bases. La carte génétique de HPV16 est illustrée sur cette figure. Cadre de lecture ouvert (ORF) sont indiqués en caractères gras. Les six ORF précoces (E1, E2, E4, E5, E6 et E7) sont exprimés à différents stades au cours de la différenciation épithéliale. Les ORF L1 et L2, groupés dans la région tardive, sont exprimés dans des cellules en répliation d'ADN viral dans les cellules épithéliales supérieures [33]

3.2.4. Les fonctions des protéines d'HPV :

La protéine E1 agit comme une ADN hélicase [34] et coopère avec la protéine E2 pour contrôler la répliation de l'ADN viral [35]. La protéine E2 facilite le transport de l'ADN viral vers le noyau de l'hôte et, une fois à l'intérieur du noyau, favorise la liaison à l'ADN de l'hôte. Elle se lie également à la longue région de contrôle du génome viral, en réprimant l'expression des protéines E6 et E7. La protéine E2 a également de puissants effets pro-apoptotiques. Il a été démontré que le N-terminale de la protéine était responsable de cet effet et induisait la cascade de la caspase directement en activant la caspase 8. La protéine E2 elle-même est ensuite scindée en tant qu'une partie de la cascade, fonctionnant à la fois comme inducteur et cible de l'activité de la cascade [36].

La protéine E1 ^ E4 est formée par fusion de E4 avec une partie de la protéine E1 et constitue le produit du gène viral le plus abondant [37]. Son potentiel pro-apoptotique est puissant [38] et, bien que peu clair, son rôle semble être lié à l'amplification du génome et à la libération du virus. On pense également que la protéine E5 participe à l'amplification du génome et joue un rôle dans la formation des koilocytes [39]. Les L1 et L2 sont les protéines majeures et mineures de la capsid, respectivement, qui forment l'enveloppe capsid du virus [40].

Les gènes E6 et E7 codent pour les principales protéines de transformation. Lorsqu'elles sont exprimées de manière inappropriée dans des cellules en cours du cycle cellulaire, elles conduisent à l'immortalisation et la transformation néoplasique. La protéine E6 est exprimée au début de l'infection virale et interagit avec un grand nombre de protéines cellulaires, dont beaucoup sont des régulateurs du cycle cellulaire. L'effet le plus connu et le plus significatif de l'expression de la protéine E6 est l'abrogation de la fonction de la protéine p53, suppresseur de tumeurs, par liaison directe et dégradation consécutive [41, 42]. La perte de la fonction de la protéine p53 conduit à une défaillance du point de contrôle entre les phases d'intervalle [gap1] (G1) et de synthèse (S) du cycle cellulaire. Les cellules peuvent donc accumuler des dommages d'ADN sans subir d'arrêt du cycle cellulaire ou d'apoptose [43]. Les HPV échappent également aux processus apoptotiques cellulaires afin de se répliquer sans induire la mort cellulaire. La protéine p53 est pro-apoptotique et par conséquent, sa dégradation par E6 inhibe l'apoptose. Par ailleurs, E6 peut prévenir l'apoptose par des mécanismes n'impliquant pas de liaison à p53 [44]. Inversement, dans certaines circonstances, E6 a des effets pro-apoptotiques qui, dans le cycle de vie virale normal, peuvent être liés à la libération de virion. La protéine E6 active également la transcriptase inverse de la télomérase (hTERT),

en inhibant le raccourcissement normal des télomères qui se produit lorsque les cellules se divisent et en prolongeant leur durée de vie [45].

L'effet prédominant de l'expression de la protéine E7 est l'abrogation de la fonction de la protéine du rétinoblastome (pRb). La protéine E7 se lie à une pRb non phosphorylée, libérant des facteurs de transcription E2F et conduisant ainsi à la progression en phase S. La protéine E7 bloque également les effets des inhibiteurs de la kinase cycline dépendante (CDKI) p21 et p27 [46, 47], et comme pRb inhibe l'expression de p16, l'expression de E7 conduit également à la surexpression de p16. Cette surexpression de la protéine p16 est fonctionnellement muette, cependant, comme les cellules ne nécessitent pas de kinase dépendante de cycline (CDK) 4/6, qui est la cible de l'inhibition de p16, pour la progression cellulaire. Ainsi, E7 substitue efficacement la phosphorylation de pRb par CDK4 et la surexpression de p16 n'a aucun effet. En pratique clinique, cette augmentation de l'expression de p16 est de plus en plus utilisée comme marqueur de substitut de l'infection à HPV oncogène exprimant E7 [48, 49], et des recommandations pour son utilisation dans ce contexte ont été publiées [50]. La protéine E7 favorise également l'instabilité chromosomique en induisant des nombreux centrosomes anormaux. La protéine E6 partage une fonction similaire, agissant en synergie pour favoriser d'autres anomalies dans la structure du chromosome de l'hôte et de l'ADN [51]. La protéine E7 a également des effets anti-apoptotiques, réduisant l'activation de la pro-caspase-8, initiateur de la cascade des caspases [52]. Dans les modèles expérimentaux, les cellules immortalisées par E7 semblent presque complètement résistantes à la mort cellulaire par la voie extrinsèque. Cependant, l'inhibition de l'exportation nucléaire de protéines par la leptomycine B induit une apoptose généralisée des kératinocytes sur-exprimant la protéine E7 de l'HPV 16 [53].

Type HPV oncogène versus HPV à faible risque :

Les types de HPV à haut risque et à faible risque peuvent, et doivent en fait, induire une infection productive de l'épithélium malpighien. Cependant, la raison pour laquelle types d'HPV peuvent conduire à une transformation néoplasique, tandis que d'autres ne le font que rarement, n'est entièrement élucidée. Une différence entre les HPV à haut risque et à faible risque réside dans la propension des premiers à s'intégrer dans le génome de l'hôte plutôt qu'à rester sous une forme extra-chromosomique (épisomique) [54]. L'intégration du HPV survient sur des sites largement distribués du génome humain, mais le point au niveau duquel le génome circulaire viral s'ouvre pour permettre l'intégration se trouve dans la région E1 / E2 de façon consistante, en aval des gènes E6 et E7 et en laissant intacte la relation entre la LCR et E6 / E7. Comme l'un des rôles de la protéine E2 est de réprimer l'expression de E6 et E7 en se liant aux sites de liaison de E2 dans la LCR, l'échec de l'expression de E2 conduit à une expression accrue de E6 et E7 [55]. Aussi, comme E1 et E2 sont nécessaires à la réplication de l'ADN viral, la perte ou la perturbation de cette région entraîne l'échec de la réplication virale. De plus, l'effet pro-apoptotique de E2 est perdu. Une autre différence entre les types de HPV à haut risque et à faible risque réside dans les fonctions des protéines E6 et E7. Par exemple, les protéines E6 du HPV à haut risque dégradent p53 plus efficacement que les protéines E6 du HPV à faible risque [56], et les protéines E7 du HPV à haut risque lient la pRb avec une plus grande affinité que les protéines E7 du HPV à faible risque [57].

Globalement, les HPV à faible risque, dont les génomes restent des épisomes et ne s'intègrent pas dans les chromosomes de l'hôte, altèrent le contrôle du cycle cellulaire pour conduire la réplication virale dans les cellules épithéliales malpighiennes différenciées post-mitotiques, principalement par l'action de E7. Les gènes viraux et les protéines sont exprimés de manière

coordonnée, aboutissant à la production de particules virales. Les HPV à haut risque peuvent également le faire, mais, lorsque l'expression coordonnée des gènes du HPV est perturbée, par exemple, par l'intégration du HPV, une expression à haut niveau inappropriée des protéines E6 et E7 en particulier survient dans les cellules en division. Cela induit une instabilité génétique, l'activation de la télomérase, l'inhibition de l'apoptose et de nombreuses autres modifications, entraînant éventuellement une transformation néoplasique. Il convient toutefois de souligner que cela représente une issue peu commune de l'infection à HPV, dont la probabilité augmente avec le temps. Ceci peut expliquer le lien entre l'infection persistante à HPV et le risque accru de transformation néoplasique.

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

- **Le comportement sexuel**

Le comportement sexuel masculin est le facteur déterminant du risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes [58]. Dans les pays à risque faible ou moyen de cancer du col de l'utérus (Royaume-Uni et Espagne, par exemple), le nombre de partenaires sexuels féminins à vie des hommes et le fait qu'ils aient eu des relations sexuelles avec des travailleuses du sexe ont été rapportés comme des déterminants clés du risque de cancer du col de l'utérus chez leurs épouses [58-60]. Par ailleurs, la prévalence de l'HPV pénien montre une tendance positive avec une augmentation de ces deux facteurs [58]. Dans les pays avec un risque élevé de cancer col (exemple la Colombie), aucune association n'a été observée entre l'ADN d'HPV pénien ou d'autres indicateurs du comportement féminin et le risque de cancer du col chez les partenaires féminins [61]. L'absence d'une telle association dans les pays à risque élevé a

été attribuée à une capacité réduite des études cas-témoins à distinguer celles à haut risque dans des populations où la prévalence de l'HPV est déjà élevée [62].

Bosch et al.[58], ont constaté que les femmes avaient cinq fois plus de risques de développer un cancer du col de l'utérus si leur mari ou leurs partenaires sexuels réguliers présentaient positif pour l'ADN à HPV. De fait, la prévalence de l'ADN à HPV était plus élevée chez les maris ou les partenaires sexuels réguliers des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus par rapport celles sans cancer du col de l'utérus (17,5% contre 3,5%). Même chez les femmes monogames, il existe une tendance significative positive entre le risque de cancer du col utérin et le nombre de partenaires sexuels extra-conjugaux de leurs maris (selon de la durée du mariage). Une tendance similaire existe également lorsque les partenaires extraconjugales du mari sont limitées aux travailleuses du sexe [58].

Le tabagisme, l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux, la multiparité et la co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont reconnus comme des cofacteurs dans la carcinogenèse cervicale. L'immunosuppression et la co-infection par le virus de l'herpès simplex de type 2 ou par *Chlamydia trachomatis* (CT) sont des cofacteurs probables qui augmentent le risque de cancer du col de l'utérus, tandis que les régimes riches en fruits et en légumes ont un effet protecteur probable [63].

Dans une revue réalisée par Bosch et Sanjosé [62], les cofacteurs augmentant le risque de cancer du col utérin chez les femmes ayant un test HPV positif étaient les suivants: l'utilisation d'un contraceptif oral à long terme (cinq ans ou plus); parité élevée (cinq grossesses à terme ou plus); le tabagisme; co-infection par le VIH; et la co-infection par d'autres IST comme CT et le virus de l'herpès simplex de type 2. On a émis l'hypothèse que des modifications hormonales au

cours de la grossesse et une utilisation prolongée de contraceptifs oraux pourraient accélérer la carcinogenèse au niveau du col utérin [64, 65].

La séropositivité à CT chez les hommes en tant que mesure de leur comportement sexuel est un facteur discriminant permettant d'identifier les femmes à risque élevé du cancer du col utérin [66]. Une collaboration internationale sur les études épidémiologie pour les cancers du col (International collaboration of epidemiological studies of cervical cancer (ICESCC)) a été établie principalement pour savoir si l'utilisation de contraceptifs hormonaux et d'autres facteurs augmentaient le risque du col. L'ICESCC a combiné 25 études épidémiologiques et a trouvé une augmentation de la parité et une diminution de l'âge à la première grossesse à terme comme des facteurs de risque indépendant de cancer invasif du col utérin. Lorsque l'analyse a été restreinte aux femmes HPV positives, ces résultats n'ont pas changé [67]. Par ailleurs, une analyse groupée de 10 études cas-témoins parmi les femmes positives à l'HPV a trouvé une tendance significative importante à l'augmentation du risque de carcinome épidermoïde du col de l'utérus avec l'augmentation du nombre de grossesses à terme. Cependant, aucune relation n'a été observée entre la parité et l'adénocarcinome ou le carcinome adénoquameux [68].

L'ICESCC a aussi trouvé que comparées aux femmes qui n'ont pas jamais fumée, les fumeuses actuelles avaient un risque accru de carcinome épidermoïde du col utérin, mais pas de risque d'adénocarcinome du col. Le risque de carcinome épidermoïde du col augmentait avec le nombre de cigarettes fumées, mais pas avec la durée du tabagisme [67]. Dans un échantillon de plus 1800 femmes américaines positives pour l'ADN à HPV oncogène au départ, l'intensité du tabagisme parmi les fumeuses actuelles était associée avec un risque accru de développement de CIN3 ou de cancer du col utérin [69]. Une autre étude de cohorte américaine parmi les femmes de 18 à 35 ans a trouvé que comparée à celles qui n'ont jamais fumées, les femmes qui ont fumées

maintenaient les infections à HPV pendant une durée de temps significativement plus longue [70]. Une longue durée d'utilisation de contraceptif combiné oestro-progestatif était associée à un risque accru de développement du cancer invasif du col utérin [71, 72]. Parmi les femmes positives pour l'ADN à HPV qui ont participé à 10 études cas-témoins, les utilisatrices de contraceptions orales pendant 5 ans ou plus étaient plus susceptibles d'avoir le cancer du col que celles qui n'avaient jamais utilisées de contraception. Cette association était plus forte pour le cancer invasif du col que pour le carcinome in situ; les utilisatrices de contraceptifs oraux pendant au moins 5 ans avaient 4 fois plus de risque et plus de 3 fois plus de risque d'avoir un cancer invasif du col utérin et un carcinome in situ respectivement [73].

Une étude multicentrique cas-témoins réalisée par le CIRC (Centre Internationale de Recherche sur le Cancer) utilisant des données de sept pays a montré que les femmes ayant un test d'HPV positif, et celles ayant également des anticorps anti-CT, présentaient un risque accru d'avoir un carcinome épidermoïde, mais pas un adénocarcinome ou un carcinome adénosquameux du col utérin [74]. Les données de la même étude ont montré que les femmes ayant une co-infection par le virus de l'herpès simplex de type 2 et l'HPV étaient deux fois plus susceptibles d'avoir un carcinome épidermoïde et trois fois plus susceptibles d'avoir un adénocarcinome ou un carcinome adénosquameux [75].

Une revue réalisée par Garcia-Closas et al., [76] a décrit le rôle du régime alimentaire et de la nutrition sur le risque de cancer du col et d'infection à HPV persistante et a aussi classé les preuves comme soient « convaincantes », « probables », « possibles », « ou insuffisantes ». Les facteurs alimentaires protecteurs probables contre la carcinogenèse cervicale qui ont été identifiés comprenaient les régimes riches en folate, rétinol, vitamines E, C et B12; alpha- et bêta-carotène; lycopène; lutéine/zéaxanthine et cryptoxanthine. De plus, les régimes riches en fruits, légumes, vitamines C et E, bêta et alpa-carotène,

lutéine/zéaxanthine, lycopène, et cryptoxanthine pourraient avoir un possible effet protecteur contre la persistance des infections à HPV.

3.3. Lésions précancéreuses du col utérin :

3.3.1. Évolution historique et terminologie :

Au cours du siècle dernier, la terminologie utilisée pour décrire les lésions précancéreuses du col de l'utérus a été une source de confusion pour les pathologistes et les cliniciens. Cependant, au cours des dernières décennies, les progrès dans notre compréhension de la pathogenèse et du comportement de ces lésions [77] ont affiné la classification histopathologique des lésions précancéreuses du col utérin. La classification histopathologique actuelle des lésions intraépithéliales cervicales est maintenant reproductible, reflète étroitement leur relation biologique avec l'infection à HPV et informe de manière fiable la prise de décision clinique.

La description la plus ancienne enregistrée de la dysplasie cervicale est attribuée à Sir John Williams [78] à la fin de 1800. En 1900, Cullen a reconnu la relation spatiale des lésions épithéliales non invasives aux néoplasies malpighiennes invasives adjacents du col utérin [79]. La reconnaissance des lésions cervicales pré-néoplasiques était étroitement liée à l'identification cytologique (et à la classification) des anomalies cellulaires dans le frottis Papanicolaou. Le test de Papanicolaou a été développé dans la première moitié des années 1900 par le Dr George Papanicolaou, basé au Cornell University Medical College dans le département d'anatomie [80-82]. Au milieu des années 1900, il a été démontré que les anomalies cytologiques des frottis étaient corrélées aux modifications histologiques de l'épithélium malpighien cervical, et des systèmes globalement similaires ont été adoptés pour la classification et le classement des anomalies cytologiques et histologiques [83, 84]. La mise au point d'un système universel de classification et de stadification a ensuite été

entravée par une terminologie confuse (comprenant des termes tels que «anaplasie» et «hyperplasie des cellules basales»), définitions variées de «dysplasie cervicale» et (grâce à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle des lésions pré-néoplasiques), l'introduction de différentes terminologies histologiques et cytologiques dans différentes parties du monde.

Il y avait un manque de clarté lorsque le terme «dysplasie» a été utilisé au milieu des années 1900. Le terme «dysplasie» décrit simplement une anomalie de croissance ou de développement, et non un processus impliqué dans une néoplasie. Comme Buckley et al. [85] ont déclaré: «il n'est pas clair si ceux qui souhaitent conserver ce terme considèrent qu'une cellule de l'épithélium cervical dysplasique est une cellule anormale non néoplasique, une cellule qui a subi une modification maligne ou une qui, d'une manière mal définie et indéfinie, occupe un juste milieu hypothétique entre les cellules néoplasiques et cellules non néoplasiques ».

Nonobstant le sens strict du mot, le Comité international des définitions histologiques a proposé la définition consensuelle suivante de la dysplasie [86]: «toute autre perturbation de la différenciation de l'épithélium malpighien de degré moindre que le carcinome in situ». La définition a par la suite été jugée large et imprécise [87, 88], et l'OMS a proposé que «la dysplasie soit une lésion dans laquelle une partie de l'épaisseur de l'épithélium est remplacée par des cellules présentant des degrés divers d'atypie» [89]. Ceci était considéré comme plus acceptable, bien que la classification des lésions «dysplasiques» en dysplasies légères, modérées ou sévère et l'absence de critères établis pour ce système de classification fussent à l'origine considérées avec scepticisme.

L'introduction du terme «carcinome in situ» a créé une confusion supplémentaire en raison de l'implication qu'il existait une distinction biologique entre cette entité et la dysplasie [90, 91]. La distinction entre le carcinome in situ et la dysplasie sévère était arbitraire et non reproductible, et

rien n'indiquait que la dysplasie sévère avait un moindre potentiel de progresser vers un carcinome invasif que le carcinome in situ [92-94]. Cela devenait de plus en plus clair d'après les études d'histomorphologie et de suivi de l'histoire naturelle de la dysplasie cervicale que la «dysplasie» et le carcinome in situ n'étaient que des étapes dans l'évolution d'un processus unique, et le terme «néoplasie intraépithéliale cervicale» a été adopté pour englober la «dysplasie» de tous grades, y compris le carcinome in situ [59, 95-99].

Le néoplasie intraépithélial cervical (CIN) a été appliqué comme terme générique pour désigner le néoplasie limité à l'épithélium et non à l'envahissement du stroma. La CIN a été subdivisée en grades en fonction de l'épaisseur relative de l'épithélium occupé par des cellules néoplasiques de type basaloïde. Il a été démontré que les cas de CIN3 étaient plus susceptibles que ceux de CIN1 et CIN2 de progresser vers un carcinome invasif. Le temps nécessaire pour que les lésions CIN1 évoluent en carcinome était beaucoup plus long et les patientes atteintes de CIN1 pouvaient être gardées sous surveillance. Le risque de progression était plus faible pour la CIN2 que pour la CIN3. La terminologie CIN a redéfini la «dysplasie» en tant que lésion néoplasique, évitant le concept d'un processus en deux étapes dans l'évolution du néoplasie intraépithélial cervical et soulignant l'unité biologique et clinique de la dysplasie et du carcinome in situ. Les pathologistes ne devaient plus faire la différence entre la dysplasie sévère et le carcinome in situ, et la classification d'une lésion intraépithéliale était d'une importance pronostique et thérapeutique significative pour chaque patiente.

Des études sur la biologie du HPV et de l'oncogénèse cervicale au cours des années 1980 ont montré que le carcinome épidermoïde et ses lésions précurseurs étaient presque toujours causés par une infection par des types spécifiques d'HPV à haut risque [100-103]. Il est également devenu évident que la différenciation entre CIN2 et CIN3 était très subjective. Aux États-Unis, il a

été reconnu la nécessité d'un système à deux niveaux plus cohérents sur les plans biologique et thérapeutique et reproductible sur le plan histologique [104-106], reflétant le système de classification des anomalies cytologiques cervicales. Le système de classification des anomalies cytologiques cervicales de Bethesda a été introduit aux États-Unis en 1988, révisé en 1991 [105] et à nouveau en 2001 [107] et 2014. Le système Bethesda est un système de classification à deux niveaux hautement reproductibles, comprenant des lésions intraépithéliales malpighiennes de bas et de haut grade (LIEBG et LIEHG). Un système similaire à deux niveaux a été proposé pour l'histologie, mais n'a pas été soutenu par des organisations professionnelles et n'a pas été initialement adopté. Toutefois, en 2001 et 2006, les lignes directrices consensuelles de la Société américaine de colposcopie et de pathologie cervicale (ASCCP) pour la prise en charge clinique des anomalies histologiques du col utérin, ont adopté une terminologie à deux niveaux (LIEHG et LIEBG), bien qu'un système à trois niveaux ait été retenu pour la prise en charge des adolescentes et des jeunes femmes [108]. Plus récemment, un système à deux niveaux a été proposé pour grader et classer toutes les lésions associées au HPV du tractus anogénital inférieur [109, 110]. Un système à deux niveaux améliore la reproductibilité du diagnostic, reflète mieux la biologie connue des lésions associées à HPV et n'a pas d'effet délétère sur la prise en charge des patientes par rapport à un système à trois niveaux [111]. La nouvelle terminologie a été adoptée à la conférence de consensus la plus récente du Collège des pathologistes américains (CAP) et « Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) » [50, 112, 113]. L'OMS répertorie les synonymes suivants pour LIEHG: CIN2, CIN3, dysplasie malpighienne modérée et sévère et carcinome épidermoïde in situ (CIS). Pour LIEBG, les synonymes suivants sont répertoriés: CIN1, dysplasie malpighienne légère, condylome plan, atypie koilocytaire et koilocytose. La raison pour inclure des lésions associées au HPV dans LIEBG est qu'il est difficile de

différencier morphologiquement les lésions associées au HPV pures telles que le condylome plan et la CIN1. La LIEBG reflète donc les manifestations morphologiques d'une infection à HPV transitoire, dépendante de la différenciation, sur les cellules malpighiennes et incorpore des lésions qui montrent un effet d'HPV (atypie koïlocytaire) avec ou sans modifications cytonucléaires de dysplasie légère ou CIN1 [50, 112-115]. Cette terminologie est en outre justifiée par la faible reproductibilité histologique du spectre des lésions intraépithéliales dans cette catégorie de diagnostic et par l'absence de marqueurs biologiques séparant les lésions de manière significative. La LIEHG représente des lésions classées comme précancéreuses et qui, si elles ne sont pas traitées, présentent un risque important d'évoluer vers le cancer. Les CIN2 et CIN3 sont inclus dans la définition et l'inclusion du carcinome in situ tient compte du fait qu'il n'existe aucun critère histologique reproductible pour permettre sa distinction avec la CIN3. Aucun biomarqueur ne définit la catégorie intermédiaire de CIN2 et la variabilité dans l'interprétation histologique des lésions de haut grade justifie la fusion des CIN2 et CIN3 en une seule catégorie [115, 116]. En général, il n'y a pas de différence significative dans la prise en charge de LIEHG (CIN2) et de LIEHG (CIN3), bien que certains cliniciens soutiennent que chez les jeunes patientes, un diagnostic de LIEHG (CIN2) permet la possibilité d'une régression de la lésion et évite potentiellement les complications associées à la procréation qui pourrait résulter de l'excision du tissu cervical [6, 111].

3.3.2. Critères de classification des lésions intraépithéliales malpighiennes :

Bien que les aspects histologiques de la dysplasie malpighienne soient bien décrits, il existe une variabilité considérable inter observateur dans la gradation des lésions intraépithéliales malpighiennes, en particulier des lésions de bas

grade [117-119]. Les aspects histologiques déterminant des lésions intraépithéliales malpighiennes sont les anomalies nucléaires, les altérations de la maturation épithéliale et la présence d'une activité mitotique.

❖ **Anomalies nucléaires:**

Les noyaux sont de taille variable et généralement agrandis. Ils sont de forme irrégulière et hyper chromatique avec une accumulation irrégulière de chromatine et peuvent présenter une membrane nucléaire ondulée. Le rapport nucléaire / cytoplasmique est augmenté et la polarité des noyaux peut être modifiée, donnant un arrangement désorganisé. Le terme «atypie nucléaire» englobe cette gamme de modifications nucléaires. Notez les points suivants:

- Contrairement aux atypies réactives, où la nucléolation peut être importante, les nucléoles sont peu visibles dans les lésions pré-invasives.
- L'atypie nucléaire est souvent aléatoire et variable en CIN, alors que l'atypie nucléaire réactive tend à être homogène dans la distribution.
- L'atypie nucléaire néoplasique est étroitement liée aux altérations de la maturation épithéliale.

❖ **Altérations de la maturation épithéliale :**

Dans le col, le terme «maturation» est utilisé comme synonyme de différenciation épithéliale. À mesure que les cellules épithéliales malpighiennes mûrissent, le rapport nucléaire / cytoplasmique diminue vers la surface épithéliale, de sorte que le cytoplasme prédomine dans les cellules superficielles et que les noyaux sont petits ou absents. L'étendue de la maturation par rapport à l'épaisseur de l'épithélium est l'un des aspects utilisés pour classer les lésions intraépithéliales malpighiennes. Il n'y a pas, ou il y a peu de maturation épithéliale dans les cas de dysplasie sévère. Au lieu de cela, les cellules malpighiennes immatures et atypiques s'étendent sur toute l'épaisseur de

l'épithélium, de sorte que les cellules présentant un rapport nucléaire / cytoplasmique élevé sont présentes à la surface de l'épithélium. Par contre, les lésions intraépithéliales malpighiennes LIEBG / de bas grade montrent une maturation dans les deux tiers supérieurs de l'épithélium et un faible rapport nucléaire / cytoplasmique est présent dans les cellules malpighiennes situées près de la surface épithéliale. Par contre, les lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade montrent une maturation dans les deux tiers supérieurs de l'épithélium et un rapport nucléo-cytoplasmique est présent dans les cellules près de la surface. Une atypie nucléaire mimine impliquant toute l'épaisseur de l'épithélium est une caractéristique de CIN1

❖ **Activité mitotique :**

L'épithélium malpighien cervical normal présente une activité mitotique minimale [120, 121]. Lorsqu'elle est présente, elle se limite aux couches parabasales. La plupart des cas de néoplasie intraépithéliale malpighienne, mais pas tous, montrent une activité mitotique accrue. Des mitoses peuvent être présentes à tous les niveaux de l'épithélium, y compris dans le tiers superficiel de CIN3 / LIEHG. Des aspects mitotiques atypiques (qui reflètent

l'aneuploïdie) sont parfois observées (Figure n°6).

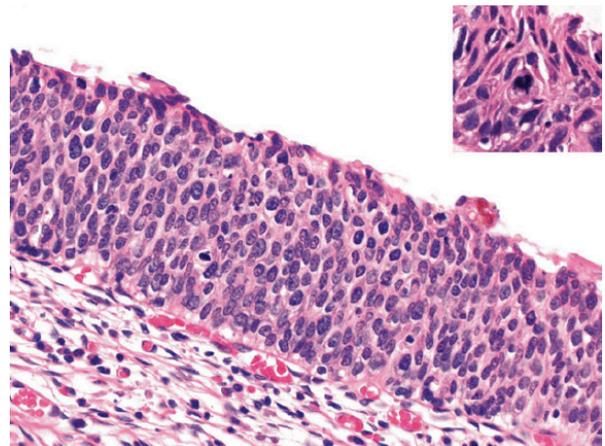


Figure 6 : LIEHG/CIN 3 et aspect d'atypie mitotique.

L'atypie nucléaire s'étend sur toute l'épaisseur de l'épithélium sans aucune maturation cytoplasmique dans les couches épithéliales superficielles. Notez la taille nucléaire et le rapport nucléaire / cytoplasmique et l'activité mitotique intraépithéliale. La plupart des cas de néoplasie intraépithéliale malpighienne montrent une activité mitotique accrue, y compris des formes atypiques (encart) [122].

❖ **Critères de diagnostic de la LIEBG / CIN 1 / dysplasie légère, y compris les modifications associées au HPV**

Toutes les anomalies typiques d'une néoplasie malpighienne intraépithéliale de bas grade ne sont pas retrouvées dans chaque cas, bien que l'atypie nucléaire soit essentielle au diagnostic (Figure n°7). Un certain degré d'anomalie nucléaire s'étend sur toute l'épaisseur de l'épithélium malpighien, mais les noyaux atypiques sont plus proéminents dans le tiers basal, dans les cellules basales et parabasales en prolifération [34, 123].

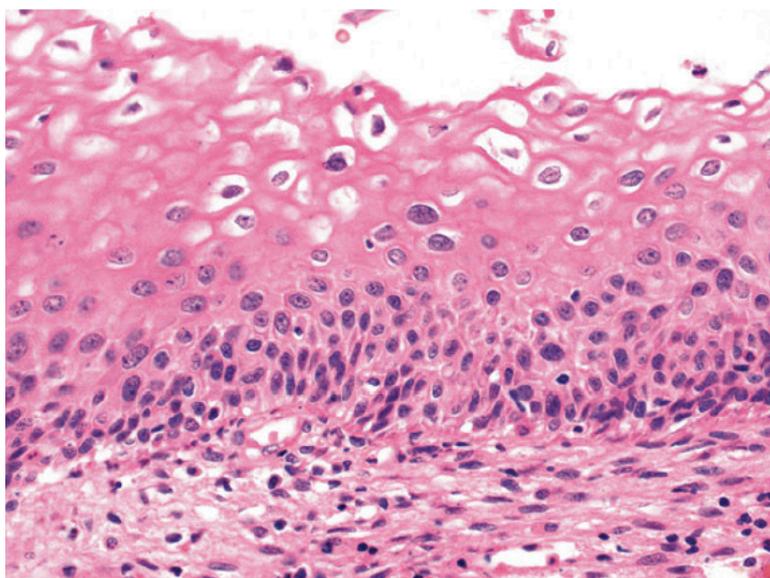


Figure 7 : LIEBG/CIN

Un certain degré d'anomalie nucléaire s'étend sur toute l'épaisseur de l'épithélium, mais les noyaux atypiques sont plus importants dans le tiers basal de l'épithélium, dans les cellules basales et parabasales. La koilocytose (effet du HPV) est présente dans les cellules malpighiennes situées dans le tiers supérieur de l'épithélium. Les koilocytes ont un halo nucléaire bien défini avec un bord net ou «dur» et ont tendance à avoir un noyau crénelé plus petit, parfois appelé «raisinoïde» [122].

La maturation cytoplasmique est présente dans les deux tiers supérieurs de l'épithélium bien que le rapport nucléaire / cytoplasmique soit augmenté. Une hyperchromasie nucléaire légère est habituelle et parfois des irrégularités sont visibles dans la membrane nucléaire. Un halo nucléaire bien défini avec un bord net ou «dur» peut être présent dans les cellules malpighiennes situées dans le tiers supérieur de l'épaisseur de l'épithélium; si cet aspect est associé aux

anomalies nucléaires décrites ci-dessus, celui-ci est appelé effet HPV, koilocytose ou atypie koilocytaire [124]. Il y a généralement une acanthose, une papillomatose, une hyperkératose ou une parakératose à la surface épithéliale et une kératinisation de cellules individuelles peut être présente [125]. Les aspects mitotiques normaux peuvent être augmentés. Les mitoses atypiques sont rares et, si elles sont présentes, corroborent le diagnostic de LIEBG / CIN1. La LIEBG peut être identifiée dans l'épithélium malpighien immature et atrophique et est souvent observé en association avec l'infection à HPV, de même que la multi nucléation. La LIEBG doit être distinguée de la LIEHG / CIN2 / CIN3 et d'autres anomalies bénignes mimant la LIEBG, y compris une gamme de processus inflammatoires et d'infections. L'immunohistochimie (voir la section «Histogenèse et immunophénotype» ci-dessous) peut être utile.

❖ Critères pour le diagnostic de la LIEHG (CIN2 et CIN3) :

La variabilité inter-observateur est faible pour le diagnostic de CIN2 [116] et dans les pièces d'excision de suivi, plus de la moitié des patientes ayant subi une biopsie de CIN2 présentent une CIN3 [126]. L'état intermédiaire de CIN2 est considéré comme un «mélange de CIN1 biologique et de CIN3» [112]. Dans la LIEHG (CIN2) (Figure n°8) et la LIEHG (CIN3) (Figure n°6), l'atypie nucléaire s'étend sur toute l'épaisseur de l'épithélium et est plus marquée que dans les LIEBG/ CIN1. Il y a une augmentation de la taille et du rapport nucléocytoplasmique et une irrégularité du contour nucléaire. La maturation cytoplasmique est présente dans le tiers supérieur de l'épithélium dans la LIEHG (CIN2), mais est généralement absente ou limitée aux couches épithéliales superficielles de la LIEHG (CIN3). Les aspects mitotiques (y compris les formes anormales) sont augmentés et se retrouvent à tous les niveaux de l'épithélium.

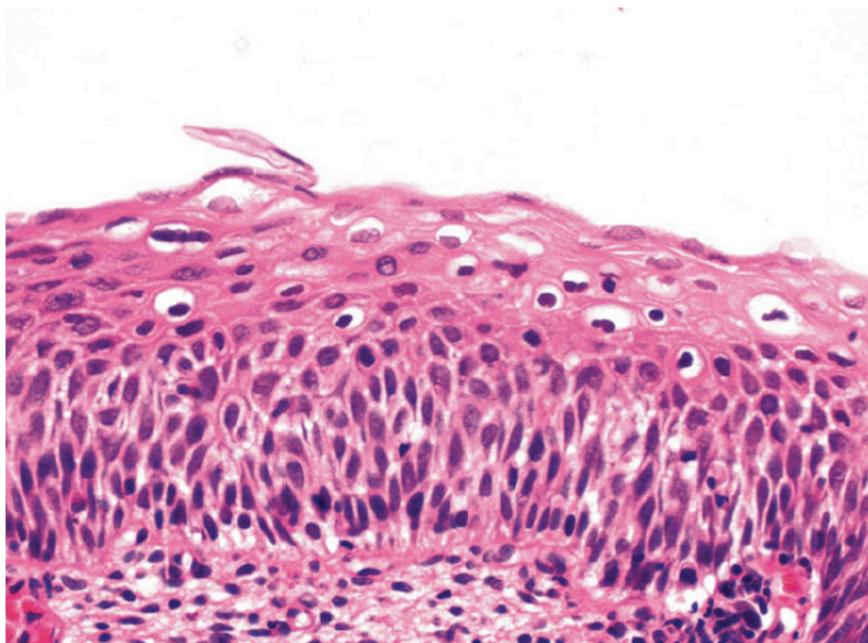


Figure 8 : LIEHG/CIN2

L'atypie nucléaire s'étend sur toute l'épaisseur de l'épithélium, mais se manifeste surtout dans la moitié inférieure aux deux tiers. Il y a une certaine maturation cytoplasmique dans le tiers supérieur de l'épithélium, où l'on voit également des koilocytes[122].

La nucléation n'est généralement pas une caractéristique de la dysplasie de haut grade et, si elle est présente, devrait entraîner l'exclusion d'un carcinome épidermoïde sous-prélevé, de modifications réparatrices ou d'une atypie inflammatoire sévère. L'expression de p16 n'est pas présente dans l'atypie réparatrice ou inflammatoire [112].

Le fascicule de l'OMS 2014 [127] décrit trois variantes de la LIEHG: la LIEHG mince, la LIEHG kératinisante et le carcinome épidermoïde papillaire in situ. LIEHG mince (Figure n°9) représente une lésion intraépithéliale malpighienne de haut grade <10 cellules d'épaisseur et pouvant être différenciée de la métaplasie immature et de l'atrophie cervicale par immunohistochimie.

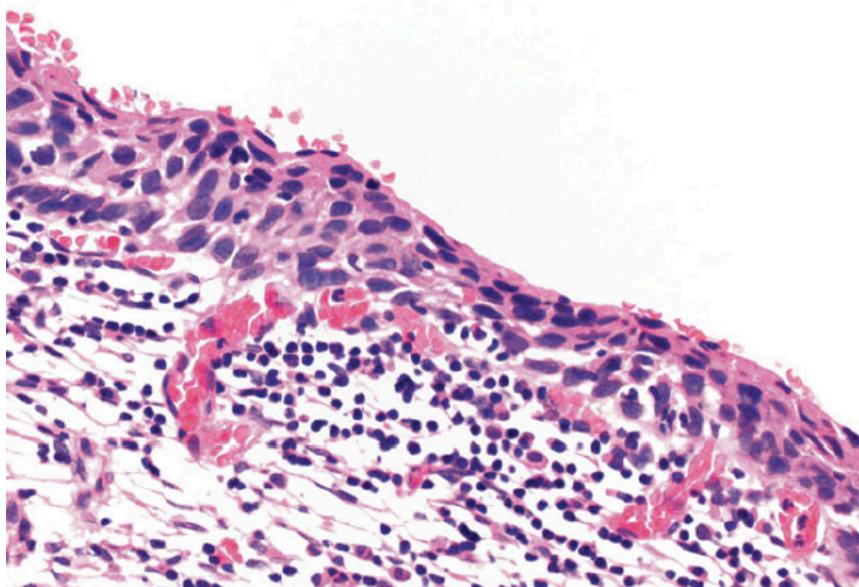


Figure 9 : LIEHF mince.

Cette lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade est <10 cellules d'épaisseur et montre une atypie nucléaire de pleine épaisseur avec une augmentation de la taille du noyau et un rapport nucléo-cytoplasmique élevé [122].

La kératinisation de la LIEHG (Figure n°10) se trouve généralement sur l'exocol et ressemble aux LIEHG associées à l'HPV au niveau de sites cutanés tels que la vulve. La kératinisation de LIEHG présente une couche épaisse de kératinisation à la surface et de cellules dyskératosiques nettement pléomorphes et extrêmement atypiques au sein de l'épithélium malpighien. Le carcinome épidermoïde papillaire in situ ne doit être diagnostiqué que si la lésion a été complètement excisée et que l'absence d'invasion du stroma confirmée. Il s'agit d'une lésion papillaire de morphologie squamo-transitionnelle: les papilles sont fines et recouvertes d'un épithélium sévèrement dysplasique, qui ressemble à un urothélium néoplasique [128, 129].

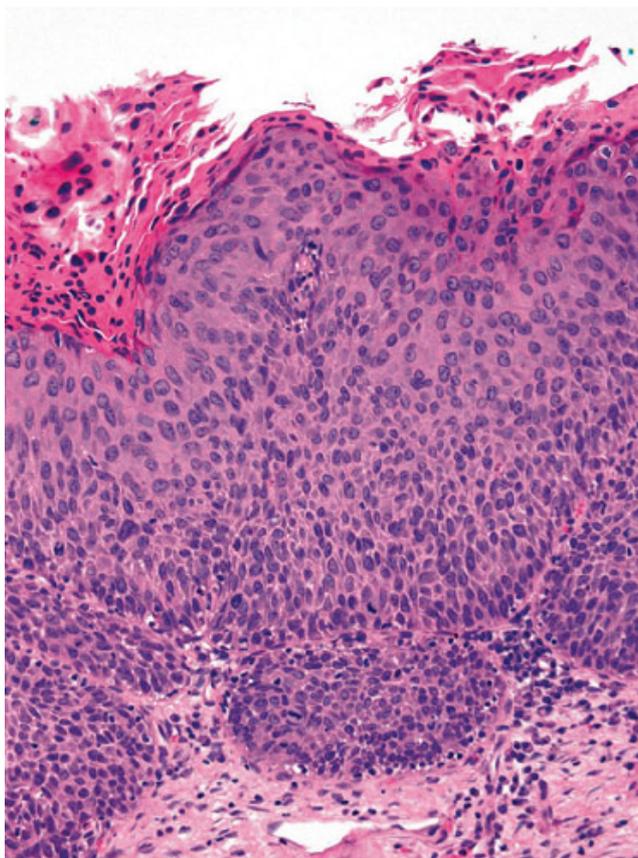


Figure 10 : LIEHG kératinisante

Cette variante de LIEHG présente une couche épaisse de kératinisation à la surface et des cellules nettement pléomorphes et extrêmement atypiques sur l'épithélium malpighien [122].

❖ Histogenèse et Immunophénotype

○ Histogenèse:

Aussi bien, les LIEBG et LIEHG se développent suite d'une infection à HPV. Plus de 80% des LIEBG résultent d'une infection par des sous-types d'HPV à haut risque [130, 131]. Les autres, les vrais LIEBG, résultent d'une infection par des types d'HPV à faible risque. Plus de 90% des LIEHG sont causées par une infection par HPV oncogène [132]. Traditionnellement, on pensait que les LIE progressaient par étape vers LIEBG à LIEHG. Cependant, cela est controversé. Bien que certaines études aient montré que la LIEHG pouvait apparaître de novo sans progression depuis la LIEBG [133] et que des sous-types spécifiques d'HPV étaient associés à des LIE individuelles [114,

134], des variations dans le prélèvement tissulaire et l'interprétation histologique de la pièce de biopsie [135] ont assombri le problème.

Les HPV infectent généralement les cellules basales de l'épithélium malpighien stratifié de la zone de transformation cervicale. Il est probable que l'infection à HPV de la couche basale s'acquiert par une légère abrasion ou «microtraumatisme» de l'épithélium malpighien [100]. Les cellules basales sont parfois appelées cellules de réserve ou cellules souches car elles et les cellules parabasales contiguës sont les seules cellules épithéliales cervicales capables de division cellulaire et sont donc responsables du maintien et de la régénération de l'épithélium malpighien. Elles ont le potentiel de se différencier le long d'une ou plusieurs lignées épithéliales: malpighiennes, glandulaires ou neuroendocrines. Lorsque les cellules basales sont engagées dans la différenciation malpighienne, elles mûrissent de manière ordonnée dans toute l'épaisseur de l'épithélium. Cette maturation a lieu à la fois au niveau morphologique et au niveau moléculaire. Si les cellules basales morphologiquement normales sont infectées par l'HPV, l'infection est généralement non productive avec seulement des niveaux de maintien de l'expression génique (voir ci-dessus). Il existe normalement une régulation étroite de l'expression du gène productif d'HPV, et cela ne se produit que dans les cellules qui ont commencées la maturation malpighienne et ont perdu leur capacité de prolifération [136-139]. Les protéines virales précoces sont exprimées dans la zone parabasale et, à mesure que la différenciation malpighienne progresse, il se produit une synthèse d'ADN viral et l'induction de tous les gènes viraux, avec production et assemblage de virions dans les cellules malpighiennes situées juste sous la surface épithéliale. Morphologiquement, ces lésions se manifestent par des LIEBG et se caractérisent par une atypie koïlocytaire, une hypertrophie nucléaire et une hyperchromasie. Ces aspects sont le résultat de protéines virales qui affectent la synthèse de l'ADN et la structure des filaments intermédiaires dans le

cytoplasme de la cellule hôte. Cependant, l'absence de koïlocytes dans les échantillons cytologiques et l'absence d'atypie koïlocytaire dans les échantillons histologiques ne doivent pas être interprétées comme une absence d'expression du gène d'HPV.

Dans les LIEHG généralement associées à une infection à HPV oncogène, la coordination entre la différenciation cellulaire et l'expression précoce des gènes viraux est perdue, et les oncogènes viraux E6 et E7 sont exprimés de manière inappropriée dans une population de cellules malpighiennes d'apparence immature qui conservent la capacité de se diviser et d'initier la prolifération cellulaire non régulée [114, 140]. Avec la prolifération continue de cette population de cellules, l'épithélium normal est envahi par des cellules épithéliales qui présentent une maturation malpighienne désordonnée et présentent une morphologie semblable à celle d'une cellule basale, c'est-à-dire que l'épithélium présente les caractéristiques morphologiques de LIEHG (CIN2 et 3).

○ **Immunophénotype :**

L'immunohistochimie est utile pour confirmer un diagnostic de CIN, les modifications morphologiques de LIEBG / CIN1 peuvent être subtiles dans l'épithélium métaplasique mince, et faire le diagnostic différentiel des LIEHG avec anomalies bénignes telles que la métaplasie malpighienne immature, la métaplasie transitionnelle et l'atrophie; ce qui peut être problématique. Les modifications réactives / inflammatoires, les modifications morphologiques associées à la réparation et à la régénération, ainsi que le sectionnement tangentiel peuvent également imiter les LIEHG et LIEBG. Enfin, l'immunohistochimie peut être utile pour identifier la CIN aux berges des biopsies de la résection à l'anse où il existe un artefact électrothermique / électrocoagulation important.

Les marqueurs immunohistochimiques les plus couramment utilisés pour confirmer un diagnostic de CIN sont ceux qui corroborent l'infection par l'HPV (p16 et ProEx C) et confirment la prolifération dans les cellules atypiques (MIB-1) [141, 142].

Le gène p16, CDKN2A, (auparavant P16INK4A) [143] est un gène suppresseur de tumeur qui code pour un inhibiteur de la kinase dépendante de cycline, une protéine impliquée dans la régulation du cycle cellulaire. La protéine p16 agit avec la protéine du rétinoblastome, un autre suppresseur de tumeur, dans une boucle de rétroaction négative pour contrôler la prolifération cellulaire. Lorsque l'ADN d'HPV oncogène s'intègre dans le génome de la cellule hôte, l'oncoprotéine virale E7 se lie à la protéine de rétinoblastome et l'inactive, ce qui entraîne une perte de rétroaction négative et une surexpression de p16. La protéine p16 est donc un marqueur de substitution de l'infection à HPV oncogène. Une expression significative de p16 se manifeste par une immunopositivité diffuse, forte, cytoplasmique et nucléaire (immunopositivité «en bloc») dans les lésions malpighiennes associées à une infection à HPV oncogène, et l'étendue du marquage est en corrélation avec le degré de l'anomalie histologique [144].

Dans une étude, plus de 99% des cas de LIEHG confirmée histologiquement (CIN 3) étaient positives pour la p16 [145]. Selon les recommandations du projet LAST [112], le marquage doit être présent dans la couche basale et s'étendre vers le haut pour toucher au moins un tiers de l'épithélium (Figure

n°11). La condition d'un tiers a été suggérée pour améliorer la spécificité, mais elle est arbitraire. Un marquage de toute l'épaisseur ou l'extension dans le tiers supérieur ou à la moitié de l'épithélium n'est pas nécessaire pour dire qu'un échantillon positif.

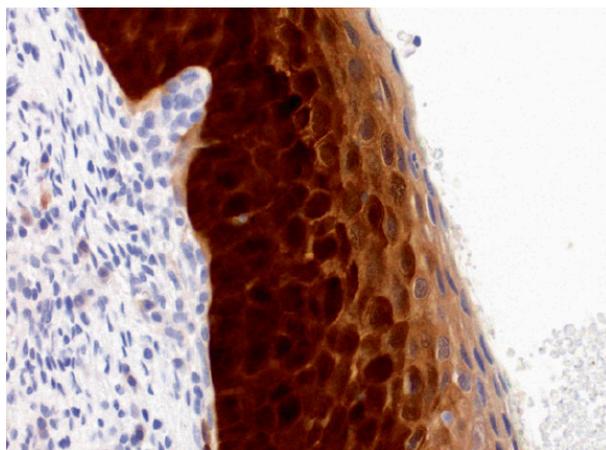


Figure 11 : Immunomarquage de p16 dans la LIEHG

Le marquage est à la fois nucléaire et cytoplasmique et s'étend de la couche basale jusqu'à la majeure partie de l'épaisseur de l'épithélium. Selon les recommandations du projet LAST, cet aspect de coloration «en bloc» devrait être présent dans l'épithélium basal et impliquer au moins un tiers de l'épaisseur de l'épithélium [122].

L'interprétation de l'immunomarquage de p16 peut être difficile, car l'intensité et la distribution de la coloration peuvent être variables, en particulier lorsqu'elles sont associées à une infection à HPV à faible risque et une gamme de lésions du col utérin peuvent imiter la CIN. La coloration nucléaire focale ou inégale est considérée comme non spécifique et peut être présente dans des Conditions réactives, ainsi que dans LIEBG et une métaplasie immature (Figure n°12). La protéine p16 peut aider au diagnostic de CIN2 mais n'est pas recommandée si le diagnostic différentiel sur la morphologie H & E est compris entre LIEBG (CIN1) et l'épithélium normal, car LIEBG (CIN1) peut être p16 négative; seulement 30% des cas de CIN1 sont positifs pour la p16 [145-148]. L'immunohistochimie de p16 est recommandée lors de l'évaluation des pièces de biopsie qui apparaissent morphologiquement comme lésion de bas grade mais qui sont associées à un antécédent de lésion de haut grade à la cytologie, lorsqu'il existe un risque élevé de lésion de haut grade méconnue.

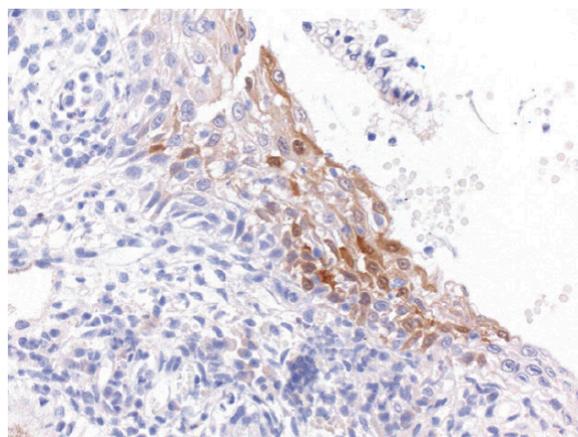


Figure 12 : Immunomarquage de p16 dans la LIEBG.

Cet exemple illustre la p16 nucléaire ou cytoplasmique focale ou fragmentée dans LIEBG, mais l'aspect du marquage est considéré comme non spécifique et peut également être présent dans des conditions réactives ainsi que dans une métaplasie immature [122].

Il est important que l'immunohistochimie soit interprétée sur une biopsie adéquate dans laquelle une lésion précancéreuse existe morphologiquement. De minuscules fragments épithéliaux désorganisés, des cellules épithéliales uniques détachées et tout autre matériel de nature sous-optimale peuvent conduire à une interprétation erronée de l'immunohistochimie de p16. L'étude LAST a conclu que la p16 était le biomarqueur le plus fiable de l'activation de la prolifération cellulaire induite par E6 / E7 dans le contexte de l'infection à HPV; son utilisation est donc recommandée dans l'évaluation des LIE du tractus anogénital inférieur [112].

ProEx C, un cocktail d'anticorps dirigés contre la topoisomérase II-alpha et le minichromosome, deux protéines de maintien, est surexprimée dans les CIN et carcinomes cervicaux [149, 150]. Seule la positivité nucléaire dans les deux tiers supérieurs de l'épithélium est considérée comme significative. Plusieurs études ont confirmé que ProEx C est comparable à p16 et MIB-1 dans l'identification de LIEHG dans les tissus fixés au formol et dans la différenciation avec les lésions bénignes [151-153]. Toutefois, une revue de la littérature réalisée dans le cadre du projet LAST [112] a rapporté des preuves insuffisantes pour recommander l'utilisation de ProEx C (ou MIB-1), seul ou en combinaison, pour le diagnostic de la CIN. Le dernier rapport de LAST a reconnu que certains pathologistes ou institutions pourraient choisir d'utiliser ces autres marqueurs en complément, au sein d'un panel plus large ou dans certains cas lorsque le marquage de p16 est équivoque. Étant donné que ProExC et MIB-1 présentent toutes deux une coloration nucléaire très spécifique, l'immunohistochimie peut être plus facile à interpréter. MIB-1 est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine Ki-67, un antigène associé à la prolifération des protéines nucléaires, exprimé dans toutes les parties actives du cycle cellulaire (G1, S, G2 / M) [154, 155]. L'expression de MIB-1 est généralement limitée aux cellules basales et parabasales. La détection de cet antigène dans les

tiers moyens et supérieurs de l'épithélium malpighienne est donc significative. La LIEHG (CIN2 et CIN3) montre généralement une forte positivité nucléaire au MIB-1 dans toutes les couches de l'épithélium [156]. Dans la LIEBG (CIN1), la coloration n'est pas répandue et seulement de petits groupes de cellules malpighiennes immunopositives peuvent être présentes dans les deux tiers supérieurs de l'épithélium [157]. La coupe tangentielle et les lymphocytes intraépithéliaux associés à des modifications inflammatoires peuvent donner l'impression que les cellules immuno-positives au MIB-1 se trouvent dans les deux tiers supérieurs de l'épithélium malpighien, et les pathologistes doivent être conscients de ce piège diagnostique.

❖ **Devenir des patientes:**

○ **LIEBG:**

Dans les LIEBG confirmées histologiquement, la régression survient dans les 12 mois en moyenne [127]. Le risque de progression est en corrélation avec le type HPV (l'infection par l'HPV 16 est associée à un risque élevé de progression), l'immunosuppression, le tabagisme et l'âge. La procédure de biopsie elle-même affecte l'histoire naturelle de LIEBG; une régression survient dans un tiers des cas, ce qui réduit la valeur prédictive des biomarqueurs [126]. Même après colposcopie et diagnostic histologique de LIEBG, il y a 10% de risque que la LIEHG ait été oubliée par la biopsie [158-160]. Dans certaines études, le risque de progression augmentait lorsque la LIEBG était associée à l'expression de p16 [161, 162]. Cependant, à ce jour, aucune combinaison de biomarqueurs n'a été démontrée pour prédire de façon certaine qu'une lésion LIEBG régressera, persistera ou progressera.

○ **LIEHG:**

Le test ADN HPV 12 mois après le traitement est le meilleur prédicteur d'une maladie récurrente ou résiduelle [163]. La taille de la lésion et la présence d'une atteinte de la marge sont également prédictives de la récurrence. Il n'y a pas de différences significatives dans les résultats en fonction de la modalité de traitement (résection à l'anse diathermique, conisation, ablation au laser ou cryothérapie). À ce jour, aucun biomarqueur ne s'est avéré fiable pour prédire quelles LIEHG sont les plus susceptibles de progresser.

3.4. Cancer du col utérin :

3.4.1. Carcinome épidermoïde :

❖ **Épidémiologie:**

- Deuxième cancer le plus fréquent dans le monde.
- Incidence élevée dans les pays pauvres.
- L'incidence diminue dans la population dépistée et dans les pays développés.
- Taux de mortalité annuel 311 665 environ

❖ **Étiologie:**

- L'infection à HPV est le facteur étiologique le plus important.
- Autres facteurs de risque: partenaire sexuel multiple, exposition sexuelle précoce, tabagisme, multiparité, mauvaise hygiène, infection par le VIH

❖ **Aspects cliniques:**

- Fréquemment vu dans la cinquième décennie
- Saignements post-coït
- Saignements vaginaux

- Stade avancé: Anurie, Aspects généraux hydro-urètres
- Communément: masse polypoïde friable rougeâtre
- Occasionnellement: ulcéré endophyte, saigne au toucher

❖ **Cytologie:**

- Groupes de cellules discrètes et lâches.
- Les cellules sont grandes et de forme ovale à polyédrique.
- Les noyaux sont élargis avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé.
- Noyaux hyperchromatiques et modérément pléomorphes.
- Chromatine irrégulière grossièrement groupée.
- Présence de cellules en « têtard »: des cellules avec une longue queue des noyaux excentrés hyperchromatiques.
- Cellule en fibre: Cellules allongées en forme de fuseau.
- Diathèse tumorale diathèse: fragments de tissu nécrotique contenant des globules rouges polymorphes entremêlés et des cellules tumorales.

❖ **Histopathologie :**

Carcinome épidermoïde non kératinisant

- Aspect solide, en nids, trabéculé ou en cordon cellulaire.
- Cellules polygonales avec cytoplasme fortement éosinophile.
- Pléomorphisme modéré à sévère en fonction du grade de la tumeur.
- Chromatine grossièrement granulaire.
- Pont intracellulaire.
- Pas de kératine « perlée ».
- Les cellules peuvent être petites avec un petit cytoplasme pauvre ressemblant à un carcinome à petites cellules.

❖ Carcinome épidermoïde kératinisant.

Caractérisé par des multiples perles de kératine.

- Aspect solide, cordons, ou en nids de cellules.
- Cellules polygonales à noyaux modérément pléomorphes et hyperchromatiques.
- Chromatine grossièrement irrégulière.
- Granules de kératohyaline abondantes dans le cytoplasme.

Les images du carcinome épidermoïde sont représentées sur la Figures n°13 et 14.

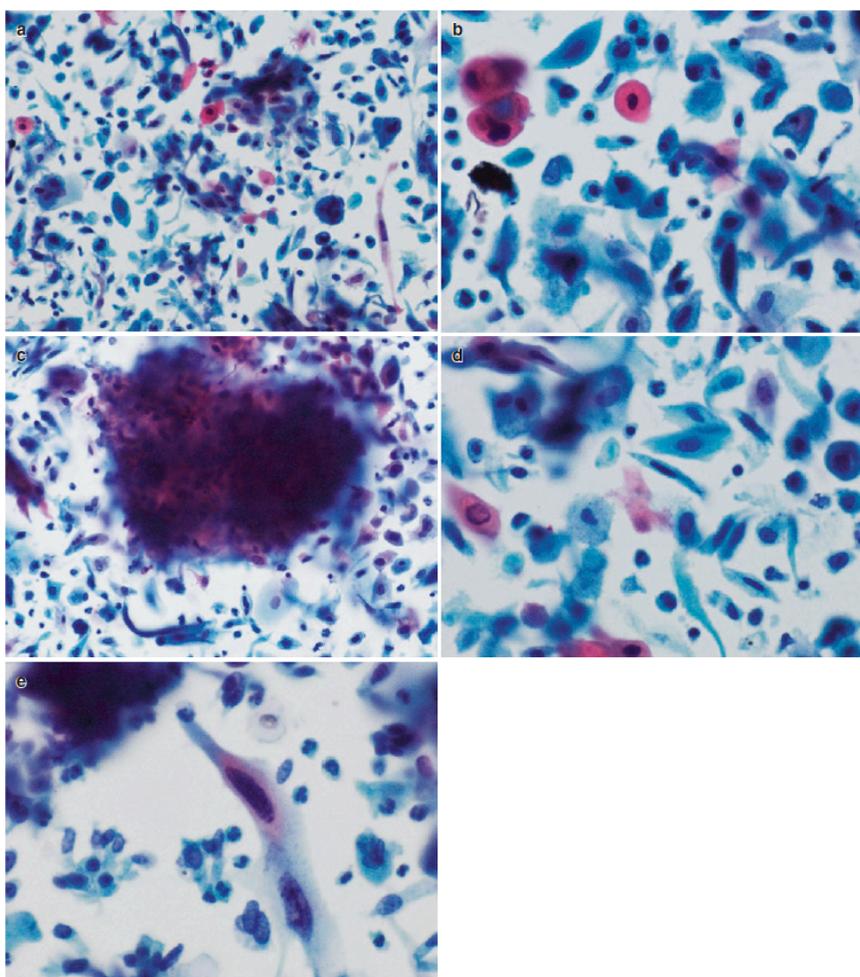


Figure 13: Frottis de carcinome épidermoïde.

(a) Frottis cytologique de carcinome épidermoïde: cellules discrètes ovales à polyédriques avec des noyaux élargis hyperchromatiques. (b) Frottis cytologique de carcinome épidermoïde: cellules avec un cytoplasme orangeophile et des noyaux hyperchromatiques. (c) Frottis cytologique de carcinome épidermoïde: diathèse tumorale. (d) Frottis cytologique du carcinome épidermoïde: de nombreuses cellules en fibre sont présentes. e) Frottis cytologique de carcinome épidermoïde: grossissement plus important des cellules fibreuses [122].

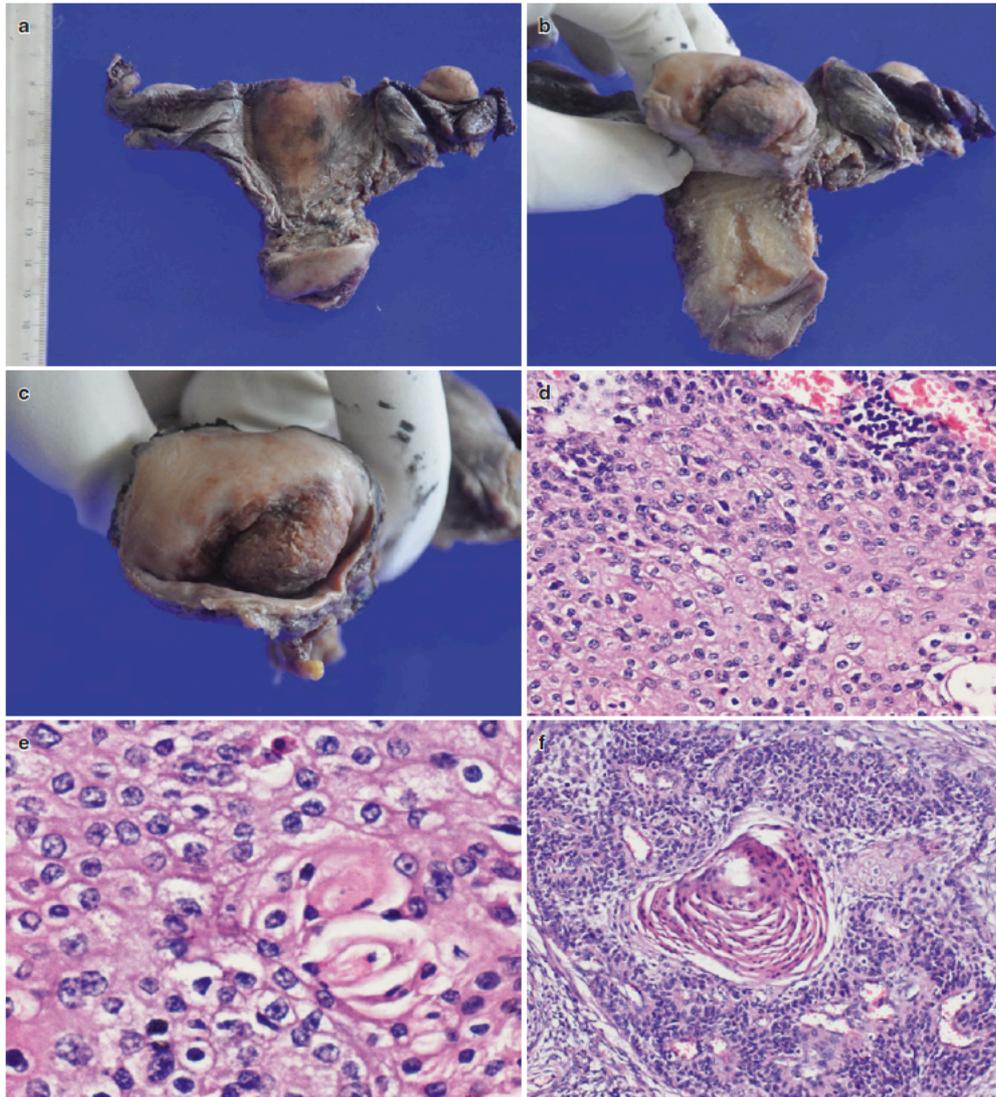


Figure 14 : Pièce réséquée d'un cas de carcinome épidermoïde.

(a) Pièce réséquée d'un cas de carcinome épidermoïde: noter le col utérin élargi. (b) Pièce réséquée d'un cas de carcinome épidermoïde: masse dans la lèvre antérieure du col de l'utérus. (c) Pièce réséquée d'un cas de carcinome épidermoïde: la masse montre une surface irrégulière ulcérée. (d) Carcinome épidermoïde kératinisant: Aspects de cellules tumorales polygonales avec des noyaux centraux hyperchromatiques. (e) Carcinome épidermoïde kératinisant: cellules polygonales avec pont intercellulaire. (f) Carcinome épidermoïde kératinisant: perle épidermoïde. (g) Carcinome épidermoïde kératinisant: cellules géantes avec réaction autour de la perle épidermoïde. (h) Carcinome épidermoïde non kératinisant: Aspect diffus de cellules tumorales arrondies à ovalaires. (i) Carcinome épidermoïde non kératinisant: cellules rondies avec cytoplasme pauvre ayant des noyaux sombres hyperchromatiques [122].

3.4.2. Adénocarcinome in situ :

❖ Incidence:

- Tumeur rare et prévalence exacte inconnue

❖ Aspects cliniques:

- Âge moyen 29 ans.
- Commun dans la 4ème décennie.

- Asymptomatique.
- Détecté au moment du dépistage cervical.

❖ **Cytologie:**

- Les cellules forment des groupes cohésifs serrés (groupes surpeuplés hyperchromatiques), des rosettes / glandes et sont également discrètes.
- Aspect en « plumes »: Les noyaux et le cytoplasme semblent sortir à la périphérie du groupe.
- Les cellules ont une apparence cylindrique.
- Noyaux: hypertrophiés, agrandis, avec une grande chromatine irrégulière.
- Nucléole: petit à discret.
- La diathèse tumorale est généralement absente.

Les images de l'adénocarcinome in situ sont représentées sur les Figures n°15 et 16.

L'aspect le plus important: la diathèse tumorale absente.

❖ **Histopathologie (Tableau n°I).**

- L'architecture normale de la glande est préservée
- On peut voir des projections papillaires inter-glandulaires ou un aspect cribiforme
- Pseudo-stratification des cellules formant deux à plusieurs rangées
- Noyaux montrent:
 - Agrandissement.
 - Des noyaux allongés donnent un aspect en forme de cigare.
 - Chromatine grossière.
 - Importance nucléolaire.
 - Cytoplasme éosinophile granulaire avec production mucine.

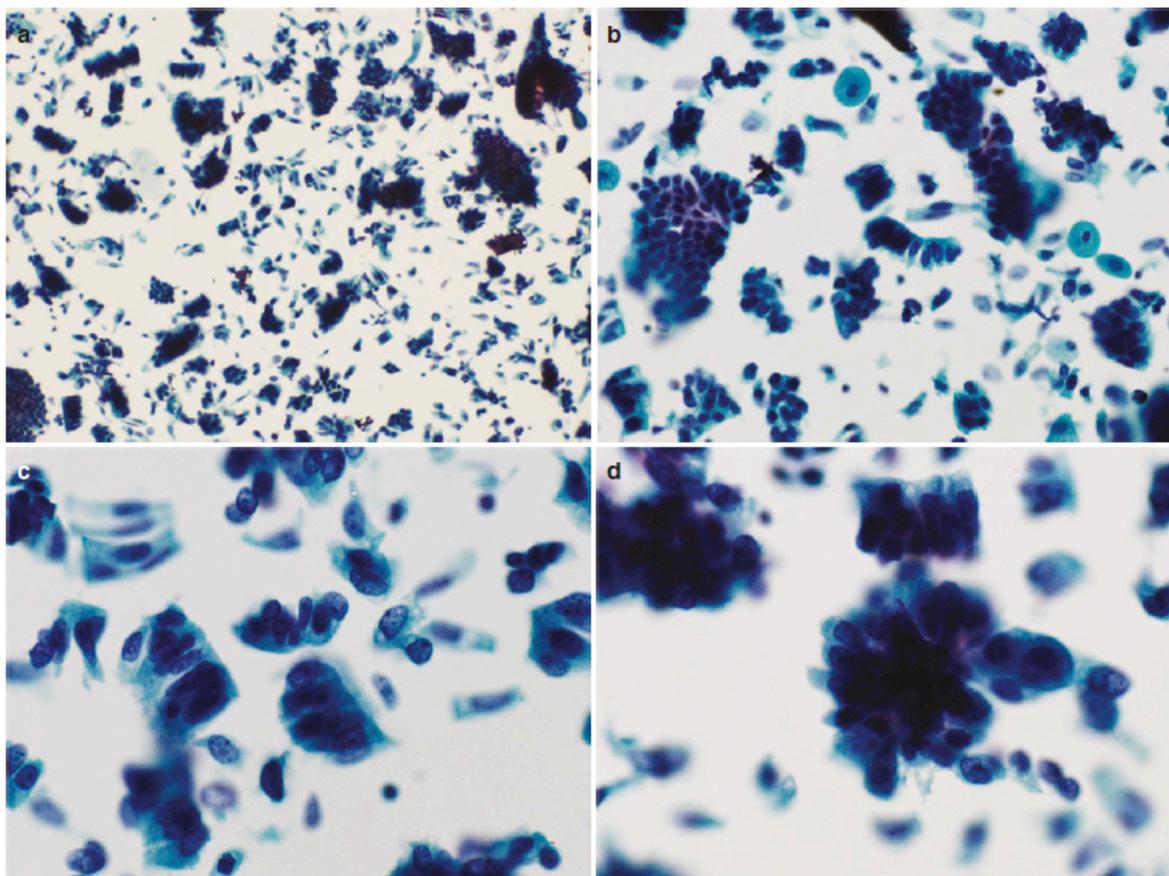


Figure 15 :Adénocarcinome in situ.

(a) Frottis cervical d'adénocarcinome in situ: cellules abondantes discrètes et cohésives en groupe. Aucune diathèse tumorale n'est présente dans ce cas. (b) Frottis cervical d'adénocarcinome in situ: bandes de cellules en rangée et cellules cylindriques discrètes. (c) Frottis cervical d'adénocarcinome in situ: les cellules ont un aspect cylindrique. Les noyaux sont élargis et pléomorphes. Les nucléoles sont petits. (d) Frottis cervical d'adénocarcinome in situ: groupe de cellules présentant un pléomorphisme nucléaire modéré [122].

Tableau I : Critères histopathologies essentiels de l'adénocarcinome in situ.

Aspects	Description
Aspect architectural	<ul style="list-style-type: none"> Maintien de l'architecture normale de la glande Replis papillaires de la paroi interne de la glande
Entassement des cellules	Véritable stratification nucléaire
Anomalie nucléaire et cytoplasmique	<ul style="list-style-type: none"> Modérément agrandie Nucléoles proéminents Chromatine épaisse Cytoplasme éosinophile
Mitoses	Mitose fréquente
Réponse stromale	<ul style="list-style-type: none"> Pas de desmoplasme Pas d'infiltration lymphocytaire péri-glandulaire

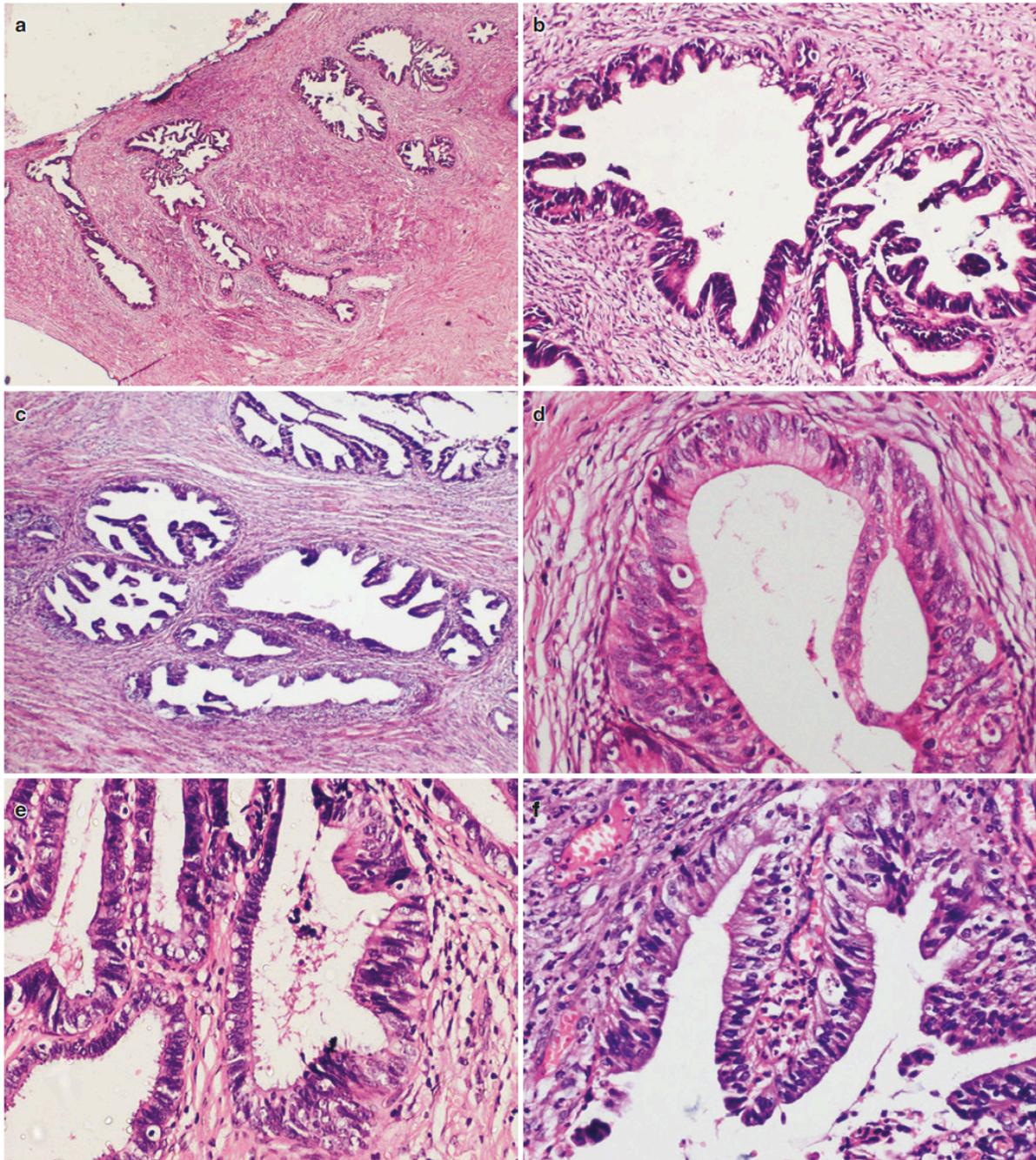


Figure 16 :Histopathologie d'adénocarcinome in situ.

(a) Adénocarcinome in situ: les glandes anormales avec une architecture normale préservée. (b) Adénocarcinome in situ: les glandes sont bordées par des cellules ayant une atypique nucléaire modérée. (c) Adénocarcinome in situ: glandes multiples avec membrane basale intacte. La muqueuse de la glande comprend plusieurs couches et montre des projections papillaires. (d) Adénocarcinome in situ: notez les cellules épithéliales à plusieurs couches. (e) Adénocarcinome in situ: encombrement focal des cellules épithéliales glandulaires. (f) Adénocarcinome in situ: les replis papillaires des cellules de revêtement des glandes. (g) Adénocarcinome in situ: petites projections papillaires par les cellules épithéliales de revêtement [122].

3.5. Prévention du cancer du col utérin :

3.5.1. Programme de dépistage du cancer du col utérin:

Des programmes de dépistage bien organisés et de traitement peuvent être efficaces pour prévenir le cancer du col utérin et de nombreux pays développés qui ont mis en œuvre de tels programmes au cours des 50 dernières années ont vu leur taux de maladie considérablement réduit [5, 8-10]. Actuellement, dans les pays en développement, où surviennent 80% des cas de cancer du col utérin dans le monde, le cancer du col utérin reste la principale cause de décès chez les femmes plus âgées [164]. La plupart des milieux à faibles ressources ont peu ou pas de services de dépistage et de traitement. Une analyse de la situation des services de traitement du cancer du col de l'utérus dans cinq pays d'Afrique orientale, centrale et australe a rapporté d'importantes lacunes en termes de capacités; le dépistage n'ayant été entrepris que dans deux des 159 établissements de soins de santé primaires évalués. En outre, seulement 46% des hôpitaux provinciaux disposaient de l'équipement de base nécessaire pour effectuer une chirurgie du cancer du col utérin et 79% de ceux-ci n'avaient pas de gynécologue pour effectuer une intervention chirurgicale [165]. Dans d'autres régions du monde en développement, les services existent, mais sont inadéquatement planifiés et mis en œuvre, et sont de qualité médiocres et généralement mal méconnus [166]. En conséquence, la couverture de la population est souvent faible: dans une étude en Afrique du Sud, où les services de dépistage sont largement disponibles, il a été constaté que 80% des femmes n'avaient jamais été dépistées [167], et dans le cadre d'un projet alliance pour la prévention du cancer du col utérin (ACCP) en Inde rurale, 99% des 80 000 femmes recrutées n'avaient jamais été dépistées [168].

Les objectifs de tout programme de prévention du cancer du col de l'utérus devraient être au nombre de trois: 1) atteindre une couverture élevée de

la population à risque, 2) dépister les femmes avec un test précis dans le cadre de services de haute qualité, et 3) veiller à ce que les femmes dont les résultats des tests sont positifs soient adéquatement prises en charge. D'autres articles traitent de stratégies pour attirer et recruter un grand nombre de femmes dans les groupes d'âge appropriés [169], considèrent les avantages des nouveaux tests de dépistage [170], évaluent la cryothérapie en tant que méthode de traitement [171] et examinent le prestataire pertinent, les problèmes de formation [172]. Dans cette section nous discuterons de la planification et de la mise en œuvre des services de haute qualité requis pour atteindre les objectifs du programme et nous décrivons les expériences de l'ACCP dans le cadre de projets de prévention et de prise en charge du cancer du col utérin en Afrique, en Amérique latine et en Asie. Ce programme s'adapte bien dans notre contexte.

❖ Politiques de programme et implications pour la prestation de services :

Les choix que les décideurs politiques construisent par rapport à qui doit être dépistée et traitée, la fréquence à laquelle les dépistages devraient être effectués, les tests de dépistage et les options de traitement à utiliser, ainsi que les lieux et par qui le dépistage doit être réalisé, ont des conséquences sur la manière dont les services sont organisés et gérés.

Approche de santé publique:

La manière dont les services de prévention du cancer du col utérin sont organisés dépend de nombreux facteurs, notamment le statut des services actuels, les ressources disponibles, le choix du test de dépistage et des approches de traitement, l'âge cible et l'intervalle de dépistage choisi, la géographie spécifique et les questions administratives. La rentabilité du programme devrait être un principe clé dans la prise de décisions politiques. La prévention du cancer du col utérin doit utiliser une approche rationnelle de santé publique en

matière de recrutement, de dépistage et de traitement dans les environnements à ressources limitées, en concentrant les ressources là où les objectifs du programme peuvent être atteints au mieux. Le consensus de l'ACCP fait écho à celui de l'OMS, selon lequel, lorsque les ressources sont limitées, les programmes devraient être axés sur (1) le dépistage des femmes âgées de 30 à 49 ans au moins une fois dans leur vie, élargissant progressivement le programme à d'autres groupes d'âge puis à un dépistage plus fréquent [173], et (2) veiller à ce que les femmes ayant des résultats positifs de lésions précancéreuses soient traitées adéquatement. Cette stratégie signifie que certains cas de maladie ne sont pas oubliés, mais à long terme, une approche qui respecte les principes de base de santé publique, prend en compte les coûts et les avantages, et cible celles qui en ont le plus besoin, ceci entraînera une réduction maximale de la morbidité et de la mortalité liées au cancer du col utérin.

Couverture en dépistage et fréquence:

Comme le cancer du col utérin se développe généralement lentement, à partir de lésions précancéreuses, le dépistage peut avoir lieu relativement peu souvent et réduire encore la mortalité: le dépistage tous les 3 ans a presque autant d'impact que le dépistage tous les ans et le dépistage tous les 10 ans peut réduire jusqu'à 40% le risque de la maladie [174, 175]. Même le dépistage une fois au cours de la vie peut avoir un effet; en utilisant un modèle mathématique complet pour projeter l'impact de différents types de programmes de dépistage en Afrique du Sud, il a été rapporté que s'il était possible de mettre en place un programme en deux visites au cours duquel toutes les femmes recevaient un frottis unique, suivi d'une colposcopie et d'un traitement, il en résulterait une réduction de 19% le risque du cancer du col de l'utérus. Les approches d'une visite unique utilisant des tests ADN HPV ou des méthodes de dépistage visuel se sont révélées plus efficaces et moins coûteuses; des dépistages uniques dans

la vie utilisant de telles approches réduiraient le risque de cancer du col utérin de 26% à 30%, contre l'absence de dépistage [176]. Dans un autre modèle d'ACCP, basé sur des données thaïlandaises, Mandleblatt et al., [177] ont estimé qu'un dépistage, tous les 5 ans, réduirait l'incidence du cancer du col de l'utérus de 11% si la cytologie était utilisée, de 20% si le test HPV était utilisé et de 31% si les méthodes de dépistage visuel étaient utilisées. Quelle que soit la méthode de dépistage et de traitement choisie, les membres de l'ACCP conviennent que la plupart des stratégies ont le potentiel de réduire la maladie dans une certaine mesure, à condition qu'elles disposent de ressources suffisantes, qu'elles soient bien mises en œuvre et qu'elles soient suivies de manière appropriée. Cependant, pour obtenir un bénéfice maximal et dès que les ressources le permettent, il faut déployer tous les efforts pour passer d'un modèle unique à un dépistage tous les cinq ou dix ans et à des groupes d'âge plus larges. Étant donné que la couverture de la population est limitée dans la plupart des environnements à faibles ressources et que le cancer du col de l'utérus survient chez des femmes qui n'ont jamais été dépistées, l'augmentation de la couverture pourrait bien réduire l'incidence de la maladie bien plus que d'utiliser un test de dépistage légèrement plus sensible ou de réduire les intervalles de dépistage [173, 178]. Atteindre une couverture étendue sur une vaste zone constitue toutefois un défi pour les programmes débutants, et l'ACCP recommande que lorsque les ressources sont limitées, les programmes devraient commencer par mettre l'accent sur les taux élevés de couverture de la population dans les zones géographiques plus petites, plutôt que sur les faibles taux de couverture de la population sur une vaste zone. Ces programmes pilotes plus petits sont plus efficaces, permettent un bon suivi de la stratégie et de l'impact, et présentent l'avantage supplémentaire de permettre d'affiner les interventions et les stratégies avant leur expansion [179].

Choix du dépistage et de traitement :

Les programmes conventionnels impliquant la cytologie répétée à intervalles réguliers, suivis de tests de diagnostic (colposcopie avec ou sans biopsie) et le traitement de la dysplasie (le plus souvent par des méthodes excisionnelles) ont été efficaces pour réduire la maladie dans les pays développés. La mise en place de tels programmes et le développement d'une structure complexe de services et de laboratoires de qualité sont toutefois insoutenables dans de nombreux pays pauvres. Même là où de tels services existent, des études de l'ACCP ont montré que la nécessité de visites multiples associée à ce type de service entraîne des pertes de suivi considérables (des pertes de 10% à 25% à chaque visite ne sont pas inhabituelles), coût excessif et faible rapport coût-efficacité [176, 177, 180]. Les stratégies de dépistage alternatives, telles que l'IVA ou l'IVL et le test ADN HPV (discutées dans l'article de Sankaranarayanan et al., [170]), offrent des possibilités prometteuses d'accroître la rentabilité, principalement en réduisant le nombre de visites nécessaires et en permettant un traitement immédiat (surtout après un dépistage visuel) [176, 177], rehaussant ainsi la sensibilité [15-17, 181, 182] et optimisent l'utilisation de personnel et de fournitures moins coûteuses. L'inconvénient d'utiliser des tests de dépistage peu spécifiques (les études montrent une plage allant de 64% à 98% pour ces trois méthodes) [179] comme que base de traitement, sans tests de diagnostic, est un risque important de sur-traitement. Des études de l'ACCP ont toutefois montré qu'un service fourni dans ce sens est acceptable pour les femmes et non nuisible [183-186]. En outre, en raison de leur niveau de subjectivité, les tests d'inspection visuelle (comme également la cytologie) nécessitent une formation de recyclage et / ou un contrôle d'assurance qualité afin de maintenir la précision dans le temps. Ces aspects pourraient avoir une incidence sur la prestation de services et pourraient, dans certaines circonstances, limiter la rentabilité globale. Cependant, les modèles d'ACCP

suggèrent que si le coût de ces composants peut être maintenu bas, le service restera raisonnablement rentable [177]. Même si le coût élevé des tests HPV actuellement disponibles, de la technologie et de l'infrastructure associées, rend les tests HPV prohibitifs dans de nombreux contextes, des tests biochimiques rapides du HPV pourraient à l'avenir fournir une sensibilité élevée, un coût faible, et des résultats presque immédiats, permettant un traitement le même jour et la prévention des maladies en une visite. Dans de tels cas, un test de dépistage visuel serait toujours nécessaire, mais peut-être uniquement pour s'assurer qu'aucun cancer n'est présent ou que la lésion (si présente) n'est pas trop grande pour être traitée en milieu de soins primaires. En 2003, s'appuyant sur le travail de l'ACCP, la Fondation Bill & Melinda Gates a financé le projet START (Screening Technologies to Advance Rapid Testing) de développer et d'évaluer un test aussi rapide et peu coûteux.

Le choix d'un test de dépistage pourrait aussi affecter les groupes d'âge cibles et vis-versa. On pense que la cytologie est adaptée à tous les âges, mais des études de l'ACCP ont montré que les méthodes de dépistage visuel étaient plus appropriées pour les femmes de moins de 50 ans, lorsque la JSC est encore visible. D'autre part, les tests ADN HPV sont mieux limités aux femmes de plus de 30 ans, un groupe d'âge dans lequel il a une meilleure spécificité que chez les femmes plus jeunes [187]. Comme discuté ailleurs dans cette section, les études ACCP ont démontré la sécurité, la faisabilité et l'efficacité de la cryothérapie pour le traitement précancéreux lorsqu'elles sont effectuées par des prestataires de niveau intermédiaire dans des établissements de soins primaires sans colposcopie [171, 183]. Ces résultats ont ouvert la voie à une approche de visite unique, approche préconisée dans une déclaration de politique générale de plusieurs grandes sociétés professionnelles [188] et qui pourraient considérablement augmenter le nombre de femmes traitées avec succès après avoir obtenu un résultat positif au test de dépistage. La plupart des femmes

pourraient être prise en charge avec une telle approche, bien qu'environ 10% des lésions puissent être trop grandes ou inappropriées pour la cryothérapie [189] et nécessiteraient une référence pour une prise en charge différente. Les ressources des pays détermineront dans quelle mesure il sera possible d'équiper les centres de soins de santé primaires et de former les infirmières à la cryothérapie, mais de tels projets ont été mis en œuvre avec succès, par exemple par l'ACCP dans une grande province thaïlandaise [183]. En conséquence, le ministère thaïlandais de la Santé a décidé que les risques de sur-traitement sont compensés par la possibilité de réduire la maladie grâce à une approche en une seule visite et des programmes de prévention plus complets ont été développés basés sur ce modèle [183]. Tout programme efficace de prévention du cancer du col de l'utérus, en particulier des débutants dans des populations non dépistées, permettra sans doute de découvrir un grand nombre de cas de cancer. Il faut reconnaître cependant que, dans la plupart des contextes disposant de peu de ressources, les seules options actuellement disponibles pour les femmes atteintes de cancer du col utérin sont l'hystérectomie radicale et les soins palliatifs [190]. Le consensus de l'ACCP est que les services de dépistage devraient être lancés même si aucun traitement contre le cancer n'est pas disponible: tant que le traitement des lésions précancéreuses est disponible, le dépistage est utile et approprié. L'ACCP a élaboré un guide sur les options de traitement dans les pays à faibles ressources [179], ainsi qu'un manuel de soins palliatifs pour les travailleurs en soins primaires [191].

❖ **Organisation des organisations:**

Planification des services:

Comprendre les forces et les faiblesses du programme existant de prévention du cancer du col utérin et de la capacité du système de santé en général est important pour aider à identifier et à planifier les interventions

nécessaires et à fournir des points de repère permettant de mesurer le changement. Le tableau n° II présente certains des problèmes identifiés dans les établissements de soins de santé primaires en Afrique du Sud, au Pérou et au Salvador.

Tableau II : Barrières fréquentes lors de la mise en œuvre efficace des services de dépistage existants au niveau des soins primaires: Afrique du Sud, Pérou et El Salvador.

- Aucun objectif ou protocole n'existe; ainsi, les gestionnaires et le personnel des structures ne savent pas ce qu'ils devraient faire.
- Lorsque des protocoles existent, par exemple pour les références, ils sont mal exécutés.
- Une supervision et un suivi de projet médiocres conduisent à une redevabilité inadéquate.
- Il n'existe aucun mécanisme permettant aux gestionnaires d'identifier le matériel et les fournitures nécessaires au dépistage et à la prévention des infections.
- La formation du personnel en matière de dépistage, de traitement, de référence et de tenue de dossiers est inadéquate.
- L'espace désigné pour le dépistage est inadéquat.
- Les longs retards pour les résultats de laboratoire affecte la confiance aux services de dépistage.
- Les heures de service ne conviennent pas toujours aux femmes.
- Les femmes ne savent pas que des services de dépistage sont disponibles dans les établissements et le personnel n'est pas dévoué au recrutement de manière proactive.

Le personnel du projet ACCP de nombreux pays a constaté que les programmes existants de prévention du cancer du col utérin souffraient d'un manque d'organisation. Plutôt que d'avoir un programme coordonné avec des objectifs communs, une compréhension commune de la façon dont les services doivent être gérés et une résolution partagée des problèmes, les efforts étaient souvent gérés au coup par coup par différents gestionnaires des centres de dépistage, des laboratoires et des établissements de soins de longue durée. Les

liens essentiels, tels que les systèmes de référence contre référence, entre les composantes du programme étaient souvent faibles. En conséquence, les informations étaient insuffisantes pour suivre les patientes et évaluer les programmes, et les femmes ont été perdues de vue. En particulier dans les programmes qui impliquent plusieurs niveaux de service ou plusieurs visites, une planification coordonnée est essentielle. Là encore, des tests de dépistage très sensibles, tels que les tests IVA, IVL et HPV, qui permettent la possibilité d'une seule visite (ou de quelques visites) pour le dépistage et le traitement, réduisent le besoin de référence contre référence qui limite souvent l'efficacité du programme. Le processus de planification systématique jugé utile, quels que soient l'emplacement géographique ou les modalités de dépistage utilisées, comporte une série d'étapes présentée dans le Tableau n° III.

Tableau III: Étapes critiques pour la planification des services de dépistage du cancer du col utérin.

Étapes de planification des services de dépistage du cancer du col utérin

- Créer un engagement et obtenir l'engagement de tous les intervenants et partenaires pour développer et mettre en œuvre un programme de prévention organisé.
- Effectuer une évaluation critique des besoins des prestataires de services de santé et des femmes.
- Fixer des objectifs clairs et élaborer des politiques et des protocoles consensuels sur l'approche clinique et programmatique pour le dépistage et la prise en charge des femmes présentant un dépistage positif, notamment le traitement du cancer et les soins palliatifs.
- Développer un plan de programme qui inclut des stratégies et des objectifs pour optimiser la couverture en dépistage.
- Désigner un responsable de programme au niveau administratif central, ainsi que des coordinateurs et des superviseurs de programme locaux.
- Allouer des ressources humaines et financières au programme et veillez à une utilisation rationnelle des ressources afin de maximiser les avantages. Cela peut

Étapes de planification des services de dépistage du cancer du col utérin

signifier commencer petit et se développer plus tard.

- Développer et renforcer les capacités en ressources humaines en formant le personnel de santé et autres agents.
- Établir des liens opérationnels au sein et entre les structures de service.
- Développer des systèmes et désigner le personnel chargé de veiller à ce que les femmes nécessitant un traitement le reçoivent.
- Assurer le support et les systèmes d'infrastructure et d'équipement.
- Coordonner l'offre de services avec les efforts de mobilisation de la communauté.
- Développer une stratégie de suivi et d'évaluation et des systèmes d'information sur la santé.

Services verticaux et intégrés:

Le modèle de prestation de services approprié (intégré ou vertical) est très spécifique à un pays et dépend de nombreux facteurs, notamment du stade du programme, des pratiques de dépistage actuelles, du taux de couverture existants, disponibilité des ressources, modalité de dépistage, intervalle de dépistage et géographie. Les projets ACCP ont exploré à la fois la prestation de services gérée verticalement et intégrée, et les avantages et inconvénients de chacun d'entre eux sont discutés dans le Manuel du gestionnaire ACCP [179]. Il a été constaté que certains pays dotés d'un secteur de la santé fort et existant, tels que l'Afrique du Sud, El Salvador et le Pérou, s'étaient déjà engagés à intégrer des services de santé reproductive et avaient opté pour l'intégration de la prévention du cancer du col de l'utérus dans d'autres services de santé primaires.

Dans les pays dotés d'une politique de dépistage unique au cours de la vie, où un grand nombre de femmes ont besoin être dépistées, une campagne verticale ou une approche des camps de dépistage pourrait être utile au départ pour traiter le vaste réservoir de cas prévalent de maladie de haut grade. L'expérience combinée de l'ACCP a permis de suggérer aux pays d'envisager

une approche progressive, utilisant un modèle de gestion verticale dans les premières étapes d'un programme, quand il y a un grand nombre des cas prévalent, et une approche plus intégrée (éventuellement avec des interventions ciblées intermittentes, telles que des campagnes de masse) une fois que le programme est mûr et doit se concentrer davantage sur la détection des cas d'incident. L'objectif ultime devrait être d'intégrer les services de dépistage aux soins de santé primaire et de les considérer comme un élément essentiel des services destinés aux femmes enceintes. Il a été noté cependant que les services de santé de la reproduction peuvent ne pas être le service approprié pour héberger le dépistage du cancer du col utérin, car le groupe d'âge cible n'est pas tout à fait le même. Il faudrait plutôt envisager les possibilités d'intégrer des services dans des cliniques fréquentées par des femmes âgées (par exemple, des cliniques d'hypertension) ou des services curatifs généraux [192].

Personnel dévoué:

Les projets ACCP les plus réussis, dans lesquels le personnel a pu recruter et dépister un grand nombre de femmes, étaient des projets de recherche, et reproduire ces efforts est beaucoup plus difficile dans des circonstances moins contrôlées. Dans les projets ACCP dans lesquels le dépistage était intégré aux services de routine et dans lesquels un grand nombre de membres du personnel étaient responsables du dépistage, la qualité du service était toutefois inégale. Il a été constaté que dans ces situations, la responsabilité ultime faisait défaut et que «tout le monde», mais «personne», n'était responsable. Dans d'autres contextes, lorsqu'un ou deux membres du personnel spécialisés avaient été désignés pour gérer les services (coordination des activités de l'établissement, gestion du dépistage proprement dit, notification aux femmes des résultats des tests et garantie des soins de suivi), les services fonctionnaient beaucoup plus efficacement.

Les avantages d'avoir un personnel de contrôle dédié peuvent être vus dans les exemples suivants. En Afrique du Sud, dans neuf cliniques regroupant 40 membres du personnel de dépistage, seules deux cliniques avaient désigné du personnel entièrement responsable: ces deux cliniques ont effectué 60% de tous les frottis. De plus, les membres du personnel qui effectuaient de nombreux frottis par mois présentaient un taux d'adéquation du frottis beaucoup plus élevé que ceux qui n'en effectuaient que peu [180]. De même, en Thaïlande et au Ghana, lorsque la responsabilité des services et de la qualité ont été attribués à un groupe limité de médecins et d'infirmières par intermittence, les critères du projet relatifs à la qualité du service ont été remplis, avec une concordance de 90% en moyenne entre médecins et infirmières par rapport au protocole d'évaluation et de gestion [183].

À la suite de ces études, et pour des raisons à la fois cliniques et programmatiques, le manuel du gestionnaire de l'ACCP pour les gestionnaires recommande que, dans les établissements de soins primaires, la personne qui est en dernier ressort responsable des services de dépistage soit clairement identifiée. Par ailleurs, pour garantir un dépistage de haute qualité, il est important de maintenir les niveaux de compétence, ce qui peut nécessiter un personnel réduit mais dévoué plutôt qu'un nombre plus important de personnel polyvalent [179], bien que cela ait clairement des conséquences sur la couverture du service pendant les absences ou en cas de taux élevé de roulement du personnel.

Services statiques et mobiles:

La décision d'utiliser des services statiques ou mobiles pour le dépistage et le traitement dépend de l'infrastructure et de l'acceptabilité, de la maturité du programme et de la capacité à garantir des services de haute qualité dans les environnements mobiles. Des études de l'ACCP menées dans de nombreux

contextes ont montré que le dépistage et le traitement par des prestataires de niveau intermédiaire étaient acceptables, réalisables et sûrs, ce qui pourrait faciliter la prestation de services dans un plus grand nombre de contextes de proximité que ce que l'on pensait auparavant [183].

Lorsque des services mobiles sont utilisés, il est particulièrement important de planifier les horaires, les invitations pour le dépistage, le personnel et les équipements. Par exemple, dans le projet pilote ACCP à El Salvador, un calendrier de six mois a été établi pour que le personnel de santé se rende dans les divers centres de santé ruraux. Ce calendrier a été coordonné avec tous les personnels de santé et les administrateurs du district de santé. Les promoteurs de la santé ont envoyé des lettres personnelles invitant les femmes à se rendre à la clinique de santé un jour spécifique. Dans un projet en Inde, des prestataires se déplaçant de village en village, proposant des dépistages dans des structures locales, ont permis de dépister des centaines de milliers de femmes [193].

Frais et subventions:

L'expérience de l'ACCP montre que rendre les services gratuits, en particulier dans les zones où le dépistage préventif représente une nouvelle approche philosophique des soins de santé, peut contribuer à une couverture plus large de la population, même si cela n'est peut-être pas possible dans les pays dotés de programmes de recouvrement des coûts. Dans le projet ACCP Kenya, par exemple, les femmes ont été invitées à payer une somme modique pour les services fournis, ce qui ne semble pas avoir d'incidence sur l'assiduité; au Ghana, après une période de parrainage gratuite de services, des frais ultérieurs d'environ 1\$ US semblaient être acceptables pour les femmes. L'aide au transport des patientes devant être traitées dans des établissements distants augmente considérablement le taux de suivi. Bien que le coût du transport soit généralement élevé, il s'agit néanmoins d'une mesure rentable, car elle optimise

le nombre de femmes ayant un dépistage positif qui se font traiter, un objectif clé du programme.

Impliquer les gestionnaires et le personnel dans les efforts d'amélioration de la qualité:

Un projet ACCP réussi en Afrique du Sud a montré que le personnel des soins primaires était de plus en plus motivé à dépister les femmes une fois qu'il était impliqué dans des discussions sur la couverture et dans le calcul des objectifs de dépistage mensuels pour leurs établissements respectifs [180]. Ces objectifs ont permis au personnel de réclamer le matériel et les effectifs supplémentaires nécessaires et aux responsables de calculer les besoins budgétaires supplémentaires. Le personnel du projet ACCP a également aidé les gestionnaires de programme à examiner les services existants et à expliquer comment ils pourraient améliorer l'accès, en précisant au moins les heures et les jours où le dépistage peut être effectué, communiquant cela à tout le personnel et aux populations locales, et avoir une politique selon laquelle, en principe, aucune femme demandant un dépistage ne serait refusée.

Il a également constaté que les gestionnaires avaient besoin d'aide pour mettre en place des systèmes de prise en charge des cas, de triage et de file d'attente afin de faciliter la mise en place de services accélérés, en particulier pour la réception des résultats et la référence vers d'autres services de procréation. Un produit de l'ACCP, COPE-R pour les services de prévention du cancer du col utérin, aide les gestionnaires et le personnel à autoévaluer les services, à identifier et à résoudre les problèmes de prestation de services et à adopter une approche de qualité des soins [194]. En El Salvador, un projet de l'ACCP a mis en évidence un retard important dans le retour des résultats de laboratoire vers les cliniques, ce qui a affecté la confiance des clientes dans les services et contribué au suivi médiocre des femmes présentant un dépistage

positif. Ce problème, causé par de nombreux facteurs, a été résolu par des méthodes d'amélioration de la qualité et une coordination améliorée entre laboratoires et centres de santé. Le projet de l'ACCP en El Salvador a enregistré une réduction significative du délai de traitement des résultats cytologiques après la mise en œuvre d'un programme d'amélioration de qualité d'une durée de 6 mois dans le district.

Évaluation du programme et systèmes d'information sur la santé :

Le suivi et l'évaluation des programmes de prévention du cancer du col de l'utérus sont essentiels pour une planification et une organisation des services efficaces et efficientes, ainsi que pour la prise en charge des patientes. Pourtant, l'expérience de l'ACCP a montré qu'ils étaient faibles dans de nombreux programmes de pays. Des indicateurs de base et des ensembles de données sont nécessaires à deux niveaux. Premièrement, au niveau des politiques/programmes, des indicateurs sont nécessaires pour évaluer la performance globale du programme. Deuxièmement, au niveau des services, des données essentielles sont nécessaires à la prise en charge des patientes et au suivi des performances des services locaux. Outre les indicateurs de base du programme, l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus sont les indicateurs ultimes du succès du programme. Cependant, les informations sur celles-ci ne sont possibles que lorsqu'un registre complet du cancer existe, et ceux-ci ne sont pas disponibles dans de nombreux pays à faibles ressources.

L'expérience des pays développés a montré qu'un système d'information sanitaire organisé, informatisé, basé sur des identifiants uniques pour chaque patiente et des protocoles d'appel et de rappel, était le plus apte à supporter une couverture élevée et des intervalles de dépistage appropriés [10]. Toutefois, dans de nombreux contextes où les partenaires du programme ACCP ont peu de ressources, les possibilités de procéder à une telle sophistication sont limitées et

il semble plus approprié de se concentrer sur un système limité, sur support papier [179]. Pour créer le système d'information de sécurité le plus approprié pour mesurer le fonctionnement du programme, les partenaires de l'ACCP conviennent que les responsables doivent identifier les indicateurs les plus critiques de la performance du programme et mettre en place le système d'information le plus pratique et le plus viable à différents niveaux (clinique, district, national), l'accent étant mis sur la définition des indicateurs essentiels, des ensembles de données minimaux et la simplicité, en particulier dans les nouveaux programmes à capacité limitée. Les principes de base des systèmes d'information sur la santé pour le cancer du col de l'utérus ont été développés dans le manuel du gestionnaire de l'ACCP [179] et sont présentés au Tableau n° IV.

Dans les pays qui possèdent déjà un système d'information sanitaire, l'intégration de nouveaux indicateurs de santé nécessite du temps, de l'énergie et un groupe politique capable et désireux de plaider en faveur de l'inclusion. En Afrique du Sud, le système national d'information sanitaire existant ne collecte des données sur le dépistage du cancer du col utérin que sur le nombre de femmes dépistées. Un projet ACCP dans trois districts a mis en place des groupes de travail locaux pour faire pression en faveur de l'inclusion de nouveaux indicateurs et systèmes de collecte de données, mais sans succès, en grande partie parce que le système d'information sur la santé, existant était perçu comme ayant déjà atteint sa capacité maximale et que le cancer du col utérin devait faire face à d'autres problèmes de santé [180]. D'autre part, les projets ACCP en Inde ont conduit à la mise au point d'un vaste projet de dépistage (col de l'utérus, oral et du sein) sur une population de 300 000 personnes, à l'aide d'un système d'information de santé simple mais informatisé. Le développement de systèmes d'information parallèles ou non intégrés peut être une possibilité dans certains pays, mais cela nécessite

également des lobbyistes engagés et éventuellement un soutien externe pour que le système fonctionne efficacement.

Tableau IV: Principes des systèmes d'information sanitaire

Principes des systèmes d'information sanitaire
<ul style="list-style-type: none">▪ Rester simple: ne collecter que les données essentielles qui seront utilisées pour la prise en charge des patientes et la surveillance du programme de dépistage.▪ S'assurer que les données sont de haute qualité, cela nécessite une formation du personnel à la collecte et à l'analyse des données de dépistage du cancer du col utérin.▪ Lier les résultats à la planification des mesures doit être prise lorsque des problèmes sont identifiés.▪ Commencer par un petit système d'information pilote vertical sur la santé, puis essayer d'intégrer les services de routine - pour assurer la viabilité à long terme, le système d'information sanitaire, destiné au dépistage du cancer du col de l'utérus doit faire partie des services de routine.▪ Veiller à la nomination d'un administrateur système capable d'établir des liens entre divers services, niveaux de supervision et administration centrale (districts, régions ou national); gérer le système de collecte de données; organiser la formation du personnel à la collecte de données; générer des requêtes et des rapports; et assurer la liaison avec la direction du programme de dépistage du cancer du col utérin.

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

Historiquement, le dépistage du cancer du col utérin, également appelé prévention secondaire du cancer du col utérin, reposait sur l'examen de cellules prélevées à la surface du col de l'utérus par frottis (cytologie), suivies d'une colposcopie chez les femmes présentant un frottis anormal et une évaluation histologique, suivies d'un traitement chirurgical pour les lésions précancéreuses histologiquement prouvés. Cette approche a entraîné une réduction spectaculaire de l'incidence du cancer du col utérin et de la mortalité dans les systèmes de santé, qui était suffisamment robuste pour supporter efficacement des programmes de dépistage relativement complexes. Cependant, très peu de pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires ont été en mesure de lancer ou de poursuivre des programmes de dépistage basés sur la cytologie en raison du

manque de ressources adéquates, de soins de santé ou d'infrastructures de laboratoire. Pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses, plusieurs nouveaux outils ont été développés qui conviennent mieux aux environnements à faibles ressources. En fonction principalement du groupe d'âge cible et de la fréquence du dépistage, ces outils peuvent être efficaces pour réduire les taux de cancer du col utérin.

Les nouvelles interventions comprennent les suivantes:

- ❖ Dépistage avec inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA).
- ❖ Dépistage avec le test ADN HPV.
- ❖ Traitement par techniques ablatives (cryothérapie et coagulation à froid).
- ❖ Traitement utilisant des techniques d'excision, appelé procédure d'excision par électrocoagulation à l'anse, également connu sous le nom d'excision à l'anse de la zone de transformation (ZT), et conisation.

❖ **Impact des programmes de dépistage basés sur la cytologie cervicale :**

Le dépistage du cancer du col utérin basé sur la cytologie, qui a débuté au début des années 1960 dans les pays scandinaves, n'a pas été évalué dans le cadre d'essais randomisés visant à évaluer l'impact du dépistage sur l'incidence ou la mortalité du cancer du col utérin. La réduction marquée de l'incidence et de la mortalité du cancer du col utérin après le lancement de programmes de dépistage basés sur la cytologie dans divers pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires a été interprétée comme un puissant soutien non expérimental aux programmes organisés de dépistage du cancer du col utérin.

Le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a réalisé une analyse complète des données provenant des plus grands programmes de dépistage au monde en 1986; l'analyse a montré que des programmes de dépistage bien organisés, basés sur la cytologie, étaient efficaces pour réduire

l'incidence et la mortalité par cancer du col utérin [195]. Dans les pays nordiques, après l'introduction du dépistage national dans les années 1960, les taux de mortalité par cancer du col de l'utérus ont chuté respectivement de 84% et 11%, correspondant au pays avec l'intervalle de dépistage le plus court et le groupe d'âge le plus large (Islande) et le pays avec seulement 5% de la population couverte par un programme de dépistage organisé (Norvège) [196].

De plus, les tendances par âge indiquaient que la tranche d'âge cible d'un programme de dépistage était un déterminant plus important de la réduction du risque que la fréquence du dépistage dans cette tranche d'âge. Cette conclusion est en accord avec les estimations du groupe de travail du CIRC sur le dépistage du cancer du col utérin selon lesquelles, pour des intervalles entre dépistage allant jusqu'à cinq ans, l'effet protecteur du dépistage organisé dépassait 80% dans l'ensemble du groupe d'âge ciblé (Groupe de travail du CIRC sur le dépistage du cancer du col utérin, 1986a , 1986b).

Il est clair que la mesure dans laquelle les programmes de dépistage a réussi ou non à réduire l'incidence et la mortalité par cancer du col utérin dépend en grande partie de trois facteurs:

- L'étendue de la couverture de dépistage de la population à risque
- L'âge cible des femmes dépistées
- La fiabilité des services de cytologie dans le programme.

Gakidou, Nordhagen et Obermeyer (2008) [197] ont évalué les programmes de dépistage dans 57 pays et ont constaté que les niveaux de couverture efficace du dépistage par cytologie varient considérablement d'un pays à l'autre, allant de plus de 80% en Autriche et au Luxembourg à moins de 1% au Bangladesh, Ethiopie et Myanmar. Dans les pays à faibles revenus, beaucoup de femmes n'avaient jamais subi d'examen pelvien. Cette proportion de femmes est la plus importante au Bangladesh, en Éthiopie et au Malawi, où plus de 90% des femmes déclarent n'avoir jamais subi d'examen pelvien, contre 9% des femmes

vivant dans le décile de richesse le plus riche au monde. Bien que les taux de couverture bruts soient élevés dans les plus riches déciles de richesse, les taux réels de couverture sont globalement bas, autour de 60% et inférieurs à 10% dans les pays les plus pauvres.

Les efforts de dépistage n'ont pas permis d'obtenir les réductions attendues de la mortalité par cancer du col utérin dans de nombreux endroits, même lorsqu'un grand nombre de frottis étaient pratiqués, car les mauvaises femmes avaient été dépistées (par exemple, les femmes plus jeunes fréquentant des cliniques prénatales), la couverture de la population la plus exposée au risque était trop faible (c'est-à-dire les femmes âgées de 35 à 64 ans), la qualité des frottis cervicaux était médiocre [11-13], et le suivi des femmes positives au dépistage était incomplet. Dans tous les cas, les fonds ont été dépensés pour un gain minime.

3.5.3. Prévention primaire :

❖ Vaccin HPV:

Les vaccins qui préviennent de l'infection par certains types d'HPV constituent une avancée majeure dans la prévention du cancer du col utérin. Monovalent (contre HPV 16), bivalent (contre HPV 16 et 18; Cervarix, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgique), et des vaccins quadrivalents (contre les HPV 6,11, 16 et 18; Gardasil, Merck and Co., Inc., West Point, Pennsylvanie) ont été testés dans des essais randomisés contrôlés par placebo et se sont révélés sûrs, immunogènes, et très efficaces pour prévenir l'infection par l'HPV jusqu'à huit ans après la vaccination. Les vaccins bivalents et quadrivalents sont administrés par injection intramusculaire à zéro, un et six mois, la première dose étant administrée entre 9 et 13 ans.

❖ **Efficacité du vaccin contre l'HPV :**

Les preuves provenant d'essais bien conduits, randomisés et contrôlés par placebo démontrent que ces vaccins préviennent à la fois l'infection cervicale persistante avec les types inclus dans les vaccins chez les femmes n'ayant jamais été exposées à l'infection à HPV, ainsi que des lésions précancéreuses du tractus anogénital associées aux types présents dans les vaccins chez les hommes et les femmes. En outre, le vaccin quadrivalent prévient les verrues génitales causées par les types 6 et 11 (associés à une maladie bénigne) chez les hommes et les femmes [198-203]

Les vaccins bivalents et quadrivalents semblent offrir une protection complète contre les types 16 et 18, qui, ensemble, causent environ 70% ou plus des cancers du col utérin dans le monde et une fraction légèrement inférieure de ses précurseurs. Certaines données suggèrent que la réponse immunitaire à la vaccination contre les types 16 et 18 fournit également une protection croisée contre les types 45 et 31, lesquels jouent un rôle important dans l'étiologie du cancer du col de l'utérus, augmentant ainsi la protection projetée à partir de la vaccination de 75 à 80%.

Cependant, les deux vaccins sont prophylactiques et doivent être administrés à des personnes avant l'infection. L'HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde. Idéalement, le vaccin devrait être administré aux filles et éventuellement aux garçons avant le début de l'activité sexuelle, dont l'âge varie considérablement selon les pays et les cultures. La vaccination des filles âgées de 9 à 12 ans avec une couverture élevée sera probablement la stratégie la plus efficace sur le plan clinique et la plus rentable pour la prévention du cancer du col utérin.

❖ **Avantages du vaccin en Afrique Subsaharien :**

La vaccination contre l'HPV offre un grand potentiel pour réduire le fardeau du cancer du col utérin dans les pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires. Bray et ses collègues (2015) ont estimé que le coût d'éviter une année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) avec la vaccination anti-HPV était inférieur au produit intérieur brut (PIB) par habitant [204]. Il existe déjà de solides preuves selon lesquelles la vaccination contre l'HPV permet de réduire l'incidence du cancer du col utérin. Une revue systématique récente et une méta-analyse ont montré que la prévalence du HPV diminuait de manière significative lorsque les pays atteignaient des taux de couverture supérieurs à 50% [205]. Les rapports du projet de démonstration du vaccin contre l'HPV du programme pour une technologie appropriée à la santé (PATH) indiquent que le vaccin est acceptable dans les pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires [206].

Au cours de la dernière décennie, les efforts de vaccination contre l'HPV ont pris de l'ampleur en Afrique subsaharienne, en grande partie grâce à l'inclusion du vaccin contre l'HPV dans le portefeuille de GAVI [205, 207-209]. Les pays éligibles pour GAVI peuvent demander des vaccins anti-HPV et une aide financière pour le projet de démonstration de vaccination anti-HPV. La plupart des pays d'Afrique subsaharienne sont éligibles au soutien de GAVI [207, 209]. Le Kenya, le Zimbabwe, le Bénin, le Burundi, le Cameroun, le Rwanda et l'Ouganda sont quelques-uns des pays qui ont bénéficié du soutien de GAVI pour la mise en œuvre de programmes de démonstration ou de programmes nationaux [207, 208].

En juin 2018, huit pays d'Afrique subsaharienne avaient un programme national de vaccination contre l'HPV (voir le tableau 2) et près du double avec un programme pilote [208, 210]. Les données sur la couverture vaccinale dans les pays d'Afrique subsaharienne dotés de programmes pilotes ou nationaux sont limitées et ne sont pas disponibles pour tous les pays [209, 211]. Le Rwanda a

atteint une couverture vaccinale extrêmement élevée, supérieure à 98% pour le calendrier de vaccination en 3 doses en 2014 [208, 212]. Le tableau V répertorie les pays d'Afrique subsaharienne dotés de programmes nationaux de vaccination contre l'HPV, leurs plates-formes d'administration et la couverture estimée la plus récente, le cas échéant.

Tableau V: Programmes nationaux de vaccination contre l'HPV en Afrique subsaharienne [212, 213].

Pays	Année d'introduction	Plateforme de livraison	Estimation de la couverture
Botswana	2005	En milieu scolaire (5 ^e à 7 ^e année) et filles non scolarisées âgées de 9 à 13 ans	-
Lesotho	2012	En milieu scolaire	-
Maurice	2016	En milieu scolaire (5 ^e année)	-
Rwanda	2011	En milieu scolaire (6 ^e année) et filles non scolarisées	HPV3 98.7% (2014)
Sénégal 2016		En milieu scolaire	-
Seychelles	2014	En milieu scolaire (6 ^e année)	HPV1 77% HPV2 76% (2014)
Afrique du Sud	2014	En milieu scolaire (4 ^e année)	HPV1 92% HPV2 72% (2014)
Ouganda	2015	En milieu scolaire (4 ^e année) et filles non scolarisées de 10 ans	-

HPV1 = 1 dose de vaccin; HPV2 = 2 doses; HPV3 = 3 doses.

3.5.4. Prévention secondaire :

- **Approches alternatives à la cytologie pour le dépistage du cancer du col utérin :**

- **Inspection visuelle après application de l'acide acétique (IVA):**

L'IVA consiste à appliquer une solution d'acide acétique à 3–5% sur le col puis à l'examiner à l'œil nu à l'aide d'une source de lumière vive. Aucun équipement ou matériel coûteux n'est nécessaire et le dépistage prend moins de

cinq minutes. Une zone acidophile bien définie proche de la zone de transformation indique un test positif (Tableau n° VI).

Tableau VI: Critères pour catégoriser les résultats du test IVA [16].

Résultat du test	Critères
Négatif (-)	<ul style="list-style-type: none">• Pas de lésions acidophiles• Acidophilie sur polypes endocervicaux, kystes de Naboth• Effet acidophile marqué en ligne de la jonction squamo-cylindrique
Positif à une croix (+)	<ul style="list-style-type: none">• Lésions à faible acidophilie irrégulières, translucides, mal définies sur le col.• Lésions acidophile géographiques, angulaires et définies, éloignées de la jonction squamo-cylindrique.
Positif à deux croix (++)	<ul style="list-style-type: none">• Lésions acidophiles opaques, denses, ternes, bien définies, touchant la jonction squamo-cylindrique ou à proximité de l'orifice externe.• Grandes lésions acidophiles denses, circonférentielles, bien définies, épaisses.• La masse sur le col devient acidophile

L'IVA est peu coûteux et simple et peut être réalisée par le personnel de soins primaires. Plus important encore, l'IVA fournit un résultat immédiat qui peut être utilisé pour décider du traitement, généralement avec la cryothérapie, qui nécessite une formation, mais sans intervention chirurgicale ni anesthésique.

Il est toutefois difficile de recommander l'IVA sans condition, car sa sensibilité et sa spécificité sont inférieures à celles des autres méthodes de dépistage (Tableau n° VII). La sensibilité et la spécificité de l'IVA sont variables, car elles dépendent fortement de la formation et des compétences du personnel chargé des examens. La précision du test diminue avec l'âge des femmes dépistées. Dans les études transversales, la sensibilité et la spécificité de l'IVA se comparaient favorablement à la cytologie pour la détection des lésions précancéreuses de haut grade et du cancer du col de l'utérus. La sensibilité varie de 49 à 96% et la spécificité de 49 à 98% [7]. Cependant, beaucoup de ces

études souffrent de biais de vérification, où le statut réel de la maladie chez les femmes test-négatives est inconnu. Sauvaget et al. (2011) [18] ont réalisé une méta-analyse incluant 26 études sur l'IVA avec test de confirmation, utilisant des lésions intraépithéliales malpighiennes de haut grade (LIEHG) comme seuil de détection de la maladie. Sauvaget et al. (2011) [18] ont rapporté une sensibilité de 80%, spécificité (entre 79 et 82%) et une spécificité de 92% (entre 91 et 92%) pour l'IVA, avec une valeur prédictive positive de 10%. Ils concluent que dans les pays à très faibles ressources où l'infrastructure de test en laboratoire n'est pas disponible, l'IVA constitue une alternative raisonnable à la cytologie. Cependant, dans les études randomisées les plus récentes, l'IVA s'est moins bien comportée. Malgré ses limites, la possibilité d'un diagnostic et d'un traitement immédiats fait de l'IVA la seule alternative possible dans de nombreux contextes disposant de peu de ressources. L'une des utilisations potentielles de l'IVA qui aurait un impact significatif consiste à réaliser après un test HPV, réservé aux femmes positives pour le HPV, afin de prendre des décisions thérapeutiques. L'utilité de l'IVA dans ce contexte est prometteuse mais reste à prouver.

Tableau VII: Performance et caractéristiques des méthodes de dépistage.

Test de dépistage	Sensibilité	Spécificité	Caractéristiques
Cytologie conventionnelle	Modérée (44% - 78%)	Élevée (91% - 96%)	Infrastructure de soins de santé adéquate requise; en laboratoire; formation et contrôle de qualité rigoureux requis.
Test ADN HPV	Élevée (66% - 100%)	Modérée (61% - 96%)	En laboratoire; haut débit; objectif, reproductible et robuste; actuellement cher
Méthodes d'inspection visuelle			
○ IVA	Modérée (67% - 79%)	Faible (49% - 86%)	Faible technologie; à bas prix
○ IVAM	Modérée (62% - 73%)	Faible (86% - 87%)	Lien possible avec un traitement immédiat; adapté aux environnements à faibles ressources

Colposcopie	Faible (44% - 77%)	Faible (85% - 90%)	Coûteux; inapproprié pour les environnements à faibles ressources
-------------	--------------------------	--------------------------	--

Source: Étendue de la sensibilité et la spécificité adaptée de Cuzick and others 2008 [214],

Note: HPV = human papillomavirus; IVA = Inspection visuelle après application d'acide acétique; IVAM = Inspection visuelle agrandie après application d'acide acétique.

Étude de cas de passage à échelle de l'IVA :

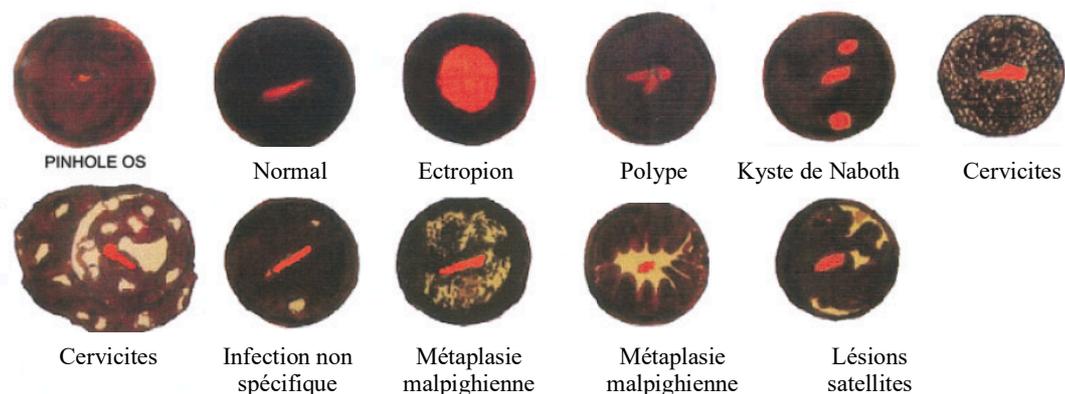
De 2005 à 2009, l'OMS a parrainé un projet pilote sur l'IVA dans six pays d'Afrique subsaharienne: Madagascar, le Malawi, le Nigéria, la Tanzanie, l'Ouganda et la Zambie [215]. Au total, 19 579 femmes ont été dépistées avec l'IVA. Parmi celles-ci, 1 980 étaient positives pour l'IVA (11,5%); le cancer était suspecté chez 326 (1,7%). Parmi les femmes positives à l'IVA, 1 737 étaient éligibles à la cryothérapie (87,7%); sur ce nombre, 1 058 (60,9%) ont été traitées, 601 (34,6%) ont été perdues de vue et 78 femmes n'ont pas été traitées. Sur les femmes traitées, 243 (39,1%) ont été traitées au cours de la même visite que le dépistage. Aucune information n'était disponible pour 230 des 326 femmes chez lesquelles un cancer était suspecté (70,5%); le cancer a été confirmé chez 79 femmes sur 96, mais aucune information sur la stadification n'a été enregistrée; 77 des femmes ont été traitées, principalement par irradiations. Il s'agit d'une étude intéressante du dépistage à l'IVA dans le «monde réel», qui présente toutes les difficultés de tout programme de dépistage, même avec un test aussi simple que l'IVA. Ces difficultés vont de l'obtention d'une couverture adéquate; la perte au suivi d'un grand nombre de femmes nécessitant un traitement (seulement 60% des femmes éligibles ont été traitées); le traitement des femmes le même jour que le jour de dépistage («dépister et traiter»), qui concerne moins de 40% des femmes. Le défaut de référence de plus de 70% des femmes atteintes de lésions suspectes pour une évaluation plus poussée, probablement parce que la biopsie cervicale n'est pas un service gratuit dans aucun de ces pays et que la plupart des femmes ne pouvait payer le service de dépistage est inquiétant. La plus grande utilité de

l'IVA dans les pays qui ne peuvent pas supporter n'importe quelle des alternatives est de mettre en place l'infrastructure nécessaire pour fournir des services de soins de santé aux femmes âgées. Une fois que le programme IVA a été mis en œuvre avec succès, il sera relativement facile d'introduire des méthodes de dépistage plus sensibles dans le système. Dans de nombreux pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires, l'établissement d'une infrastructure durable et appropriée est probablement la priorité.

○ **Inspection visuelle après application du Lugol fort (IVL):**

L'IVL est une autre méthode utile de technologie de pointe pour le dépistage du cancer du col utérin dans les pays en développement. L'approche d'IVL est similaire à celle du test à l'iode de Schiller préconisé dans les années 1930, qui consistait à appliquer la solution d'iode de Lugol sur le col de l'utérus et à examiner le col de l'utérus à l'œil nu pour identifier les zones de jaune moutarde sur le col [216]. L'IVL dépend de l'interaction entre l'iode et le glycogène. L'épithélium malpighien normal, mature, est caractérisé par une abondance de glycogène, alors que l'épithélium anormal contient relativement peu ou pas de glycogène. Par conséquent, l'application d'une solution d'iode sur des cellules épithéliales malpighiennes normales produira une coloration brun foncé, presque noire, acajou foncé; tandis que les cellules épithéliales cylindriques et anormales, ainsi que la métaplasie immature, qui contiennent toutes les deux peu ou pas de glycogène, restent relativement peu colorés et présentent des zones incolores, pâles ou jaune moutarde (Figure n°17). L'absence de coloration à l'iode est également utile pour évaluer certaines affections inflammatoires. Bien qu'il puisse fournir des informations supplémentaires importantes pour l'évaluation des lésions dans la colposcopie, seuls quelques colposcopistes utilisent régulièrement ce test. Le tableau n° VIII présente les critères d'interprétation du test IVL.

IVL -



IVL +



Figure 17 : Inspection visuelle avec l'iode de Lugol modèles de coloration associés à des résultats de tests négatifs (-) et positifs (+) [16].

Tableau VIII : Critères de catégorisation des résultats du test IVL [16].

Résultats du test IVL	Critères
Négatif (-)	<ul style="list-style-type: none"> Le col normal où l'épithélium malpighien devient brun acajou ou noir et où l'épithélium cylindrique ne change pas de couleur et reste pâle. Zones inégales, non distinctes, mal définies, incolores ou partiellement brunes dans la zone de transformation. Aspect de peau de léopard. Zones de non absorption du Lugol, irrégulières et mal définies sur le col de l'utérus, avec ou sans extension sur le vagin. Zones d'absorption minces, jaunes, sans iode avec des marges angulaires ou digitales, ressemblant à des zones géographiques, situées loin de la jonction squamo-cylindrique
Positif (+)	<ul style="list-style-type: none"> Des zones sans absorption d'iode bien définies, denses, épaisses, brillantes, jaune moutarde ou jaune safran, touchant la jonction squamo-cylindrique Lésion circonférentielle, bien définie, épaisse, dense, jaune, occupant une grande partie du col utérin. La masse sur le col devient jaune.

La Figure n°18 montre la variation de la sensibilité absolue et de la spécificité des tests IVA, IVL et HPV pour la détection de CIN2 + dans une méta-analyse incluant 15 études. Pour l'IVL, la sensibilité absolue variait entre 72,4% (intervalle de confiance [IC] de 52,8% - 87,3%) en RDC et 99,1% (IC : 96,9% - 99,9%) en Tanzanie, alors que la spécificité variait de 73,1% (IC : 71,1% - 75,0%) au Burkina Faso et 97,3% (IC : 97,0% - 97,6%) en Tanzanie. La sensibilité de l'IVL après regroupement des données de la méta-analyse (95,1%, IC : 90,1% - 97,7%) était significativement plus élevée que celle de l'IVA. Cependant, la spécificité de l'IVL après regroupement des données (87,2%, IC : 78,1% - 92,8%) n'était pas différente de celle de l'IVA [7].

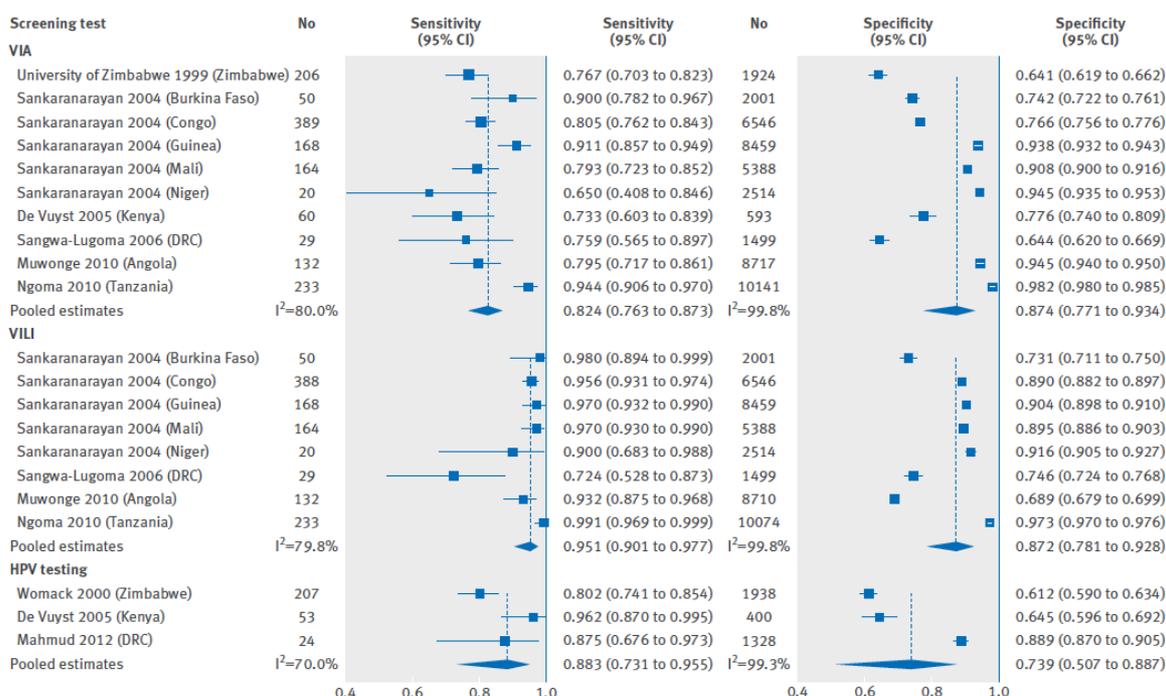


Figure 18 : Sensibilité absolue et spécificité des tests IVA, IVL et HPV pour la détection de CIN2 + en Afrique subsaharienne.

Diamant = intervalle de confiance à 95% de la mesure regroupée calculée à l'aide d'un modèle à effets aléatoires à deux variables. Cette figure n'inclut que les études où le « gold standard » (biopsies dirigées par colposcopie et colposcopie) a été réalisée chez toutes les femmes de la population étudiée (c'est-à-dire le groupe GSA). L'hétérogénéité des études a été évaluée avec Test Q de Cochran pour chaque test de dépistage (tous $P < 0,05$). RDC = République Démocratique du Congo [217].

○ **Test HPV :**

Des techniques de laboratoire hautement sensibles et reproductibles pour détecter l'HPV oncogène et le cancer du col utérin ont été développées et sont utilisées ou sont considérées à la place de la cytologie cervicale pour le dépistage primaire, en plus d'autres utilisations potentielles [214]. Le col de l'utérus est prélevé à l'aide d'une brosse, laquelle est insérée dans l'endocol et ensuite retirée et placée dans un tube contenant un milieu de transport spécial. La Food and Drug Administration (FDA) américaine a approuvé cinq des nombreux tests disponibles pour les services de laboratoire de routine:

⇒ **Hybrid Capture 2:** Détecte 13 types d'HPV oncogènes (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68).

⇒ **Cervista HPV HR:** Détecte 14 types d'HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68).

⇒ **Cervista HPV 16/18:** Détecte seulement les HPV16 et 18.

⇒ **Aptima (transcription-mediated amplification test) :** Détecte l'ARN de 14 types d'HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68).

⇒ **Cobas 4800 (real-time polymerase chain reaction [PCR]-based test):** Détecte 14 types d'HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68).

D'autres tests utilisant la technologie PCR sont utilisés dans de nombreuses études cliniques. Le test HPV constitue une excellente alternative à la cytologie pour le dépistage du cancer du col utérin [163]. Dans les méta-analyses incluant des études transversales, la sensibilité du test « Hybrid Capture 2 (HC2) DNA », le test le plus fréquemment utilisé, était de 90% pour détecter une CIN2 + et de 95% pour détecter une CIN3 +, avec une plus grande hétérogénéité dans les études provenant des pays à faibles revenus ou à revenus intermédiaires. Par rapport à la cytologie, la sensibilité de HC2 est en moyenne supérieure de 23 à 46% et la spécificité de 3 à 8% inférieure (remarque: nous utilisons la

terminologie décrite par les auteurs, d'où le passage d'une néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) à terminologie des lésions intraépithéliales malpighiennes (LIE)).

Un autre avantage du test HPV est la possibilité de lier le dépistage au traitement sans colposcopie ni prélèvement histologique préalable, en particulier une fois que des tests HPV simplifiés ou sur le lieu de traitement sont développés.

Un essai randomisé de dépistage visant à évaluer la sécurité a examiné l'acceptabilité et l'efficacité du dépistage chez les femmes et le traitement de celles dont le test était positif sans la colposcopie et prélèvement histologique [218]. Au total, 6555 femmes âgées de 35 à 65 ans et n'ayant jamais fait l'objet d'un dépistage, ont été testées pour les types d'HPV oncogènes en utilisant l'HC2 (Qiagen, Gaithersburg, MD, États-Unis). Elles ont également été testées à l'IVA, réalisée par des infirmières dans une structure de soins primaires. Cette étude a rapporté que le test HPV dans le cadre de « dépister et traiter » était associé à une réduction de 3,7 fois la détection cumulative de CIN2 ou plus à 36 mois; l'IVA était associée à une réduction de 1,5 fois. Pour les 100 femmes dépistées, le test HPV et la stratégie de « dépister et traiter » ont permis d'éviter 4,1 cas de CIN2 ou plus comparés à 1,8 cas pour le test IVA avec la stratégie « dépister et traiter ». Un autre avantage du test HPV est que les échantillons peuvent être obtenus par auto-prélèvement, avec une préservation presque complète de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dépistage. L'auto-prélèvement, qui peut être effectué à la maison, est accepté par les femmes et pourrait considérablement augmenter la participation au dépistage, en particulier chez les femmes qui hésitent à se soumettre à un examen gynécologique ou qui vivent dans des régions éloignées.

Une autre étude repère a été un essai randomisé en grappes de villages et structure de santé dans laquelle 131 746 femmes âgées de 30 à 59 ans ont été

recrutées et réparties au hasard dans l'un des quatre groupes suivants: (1) test HPV, (2) cytologie, (3) IVA ou (4) soins standard qui n'implique pas un dépistage organisé ou opportuniste [219]. Le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus de stade 2 ou plus et les taux de mortalité par cancer du col de l'utérus étaient significativement plus élevés dans les groupes avec cytologie, IVA et témoin par rapport au groupe avec test HPV. De plus, le taux d'incidence standardisé selon l'âge du cancer invasif chez les femmes dont les résultats du test cytologique ou de l'IVA étaient négatifs était quatre fois plus élevé que celui des femmes négatives pour le HPV.

La valeur prédictive négative élevée du test HPV (près de 100%) permet de prolonger l'intervalle de dépistage, ce qui permet de réaliser des économies qui peuvent compenser le coût potentiellement plus élevé du test HPV par rapport à la cytologie. Le dépistage avec le test HPV chez les femmes de moins de 30 ans n'est pas recommandé, car l'infection à HPV est fréquente chez ce groupe de femmes et la plupart des infections sont susceptibles survenir de manière passagère, avec un risque faible de développer vers un cancer. Le dépistage chez les femmes plus jeunes augmentera les coûts du programme et pourrait entraîner un sur-traitement important pouvant être associé à une morbidité maternelle, en plus des problèmes émotionnels et sociaux importants.

Le test HPV est déjà utilisé pour le dépistage primaire dans plusieurs pays, bien qu'aux États-Unis, le test HPV primaire est recommandé qu'en association avec la cytologie lors du dépistage primaire ou pour le triage des anomalies cytologiques. Une étude portant sur plus de 300 000 femmes aux États-Unis a conclu que le test HPV sans cytologie pourrait être suffisamment sensible pour le dépistage primaire.

Triage des tests positifs pour l'HPV :

Même chez les femmes de plus de 30 ans, la plupart des infections à HPV régressent; seulement une minorité de femmes développent une infection persistante avec des types d'HPV à haut risque qui évoluent en lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Le test HPV identifie les femmes à risque, mais pas les femmes positives au HPV qui sont les plus susceptibles de contracter ou de développer dans un avenir proche une maladie grave nécessitant un traitement. Le défi consiste à trier ces femmes en effectuant des tests supplémentaires avec des méthodes visuelles, une cytologie, des biomarqueurs moléculaires ou une combinaison de techniques.

Parmi les méthodes visuelles, la colposcopie suivie d'une biopsie et d'un traitement des lésions visibles est la procédure habituelle dans les programmes basés sur la cytologie. Cependant, cette méthode nécessite une formation hautement spécialisée et du matériel relativement coûteux. Plus important encore, l'impression colposcopique, la biopsie guidée par colposcopie et le diagnostic histologique sont peu reproductibles et présentent des limites importantes au point de réduire le potentiel des tests de dépistage hautement sensibles. La pratique actuelle consistant à sélectionner la lésion la plus inquiétante pour la biopsie omet jusqu'à un tiers des petites lésions LIEHG prévalentes. La collecte de multiples biopsies à partir de lésions acidophiles peut augmenter la sensibilité de la colposcopie [220].

La cytologie des femmes positives pour le HPV fait l'objet d'une attention toute particulière en tant que méthode de triage dans les programmes de dépistage, en raison de la grande spécificité de la cytologie et des vastes compétences et infrastructures existantes dans certains domaines. Cette méthode a l'avantage d'être très spécifique, mais sa sensibilité est limitée. La sensibilité de la cytologie est influencée par de nombreux facteurs et est complexe, mais utilisée comme test de triage pour les femmes déjà identifiées comme présentant

un risque élevé, la cytologie peut suffire. La réduction du nombre de tests cytologiques requis et la restriction du nombre de femmes positives à l'HPV pourraient améliorer la qualité de la cytologie en réduisant la charge de travail et le nombre de lames négatives.

L'utilisation de biomarqueurs d'ADN limitant le suivi des femmes infectées par les HPV 16 et 18, responsables d'environ 70% des cancers du col utérin et de leurs précurseurs, peut réduire le nombre de femmes référées à la colposcopie tout en maintenant une sensibilité adéquate [221]. La surexpression de certaines oncoprotéines est un marqueur du risque accru de progression du cancer du col utérin et pourrait être un meilleur prédicteur du risque de cancer que les tests ADN du HPV, bien que cela reste à confirmer [222]. La protéine P16INK4a est un biomarqueur faisant l'objet d'une étude intensive et qui est surexprimée dans les cellules cervicales précancéreuses et cancéreuses. Dans une méta-analyse incluant des études utilisant plusieurs méthodes de détection, la proportion de frottis sur-exprimant p16ink4a augmente avec la gravité des anomalies cytologiques (12% des normales et 89% des LIEHG) et des anomalies histologiques (2% des normales et 82% des CIN3) [223]. Un test rapide des oncoprotéines E6 des types HPV 16, 18 et 45 a fait l'objet d'essais cliniques [224].

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

Colposcopie

La colposcopie a été introduite pour la première fois par Hinselman en 1925. Un colposcope est un microscope à champ binoculaire stéréoscopique de faible puissance avec une source lumineuse puissante (Figure n°19). La colposcopie est l'inspection directe des zones agrandies de la vulve, du vagin et du col de l'utérus à l'aide du colposcope. Pendant la colposcopie, la biopsie sera

réalisée à partir d'une zone anormale. La colposcopie sert également à guider le colposcopiste dans le traitement des maladies précancéreuses de la vulve, du vagin et du col utérin. Voir le Tableau n° IX pour la préparation et les procédures colposcopiques étape à étape.

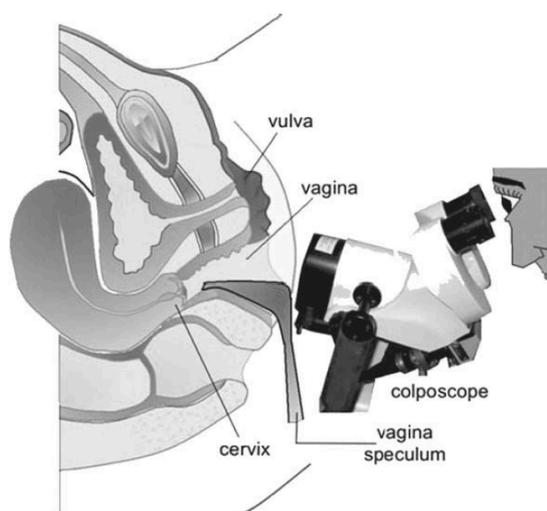


Figure 19 : Colposcopie.

Tableau IX: Préparation, équipement et colposcopie étape par étape.

Préparation, équipement et colposcopie étape par étape

1. Colposcope, moniteur, imprimante ± poste de travail (ordinateur, imprimante, etc.)
2. Support pour le colposcope
3. Spéculum, cotons-tiges, pince porte coton, pince à dissection de 20 cm
4. Écarteur de paroi vaginale latérale
5. Spéculum endocervical
6. Curette endocervicale
7. Pince à biopsie (par exemple, Tischler-Morgan, Townsend, etc.)
8. Pince de Pozzi (pince tire col)
9. Acide acétique 3–5%, solution d'iode de Lugol

Procédures colposcopiques étape par étape

- Conseiller et expliquer concernant la procédure
- Obtenir un consentement éclairé
- Mettre en position de lithotomie modifiée
- Le plateau d'instruments avec les instruments essentiels pour la colposcopie est placé à côté de la table de colposcope
- Inspecter la vulve

Préparation, équipement et colposcopie étape par étape

- Insérer le spéculum
- Si la paroi vaginale est trop relâchée, utiliser un rétracteur de paroi vaginale ou appliquer un préservatif en latex (du gant) sur les lames du spéculum avec une ouverture à son extrémité.
- Tout en insérant le spéculum, inspecter la paroi vaginale
- Identifier le col et éliminer tout excès de glaire
- Répéter le frottis peut être nécessaire s'il n'a pas été effectué plus tôt ou si le colposcopiste souhaite connaître le test répété.
- Un écouvillon pour la culture est pris si indiqué
- Inspecter le col de l'utérus quadrant par quadrant avec une source de lumière normale, puis passez au filtre vert pour rechercher des vaisseaux anormaux.
- Retourner à la lumière normale
- Identifier la JSC et la zone de transformation
- Pulvériser ou imbiber le col de l'utérus avec de l'acide acétique à 3–5% pendant 1-2 minutes
- Inspecter le col pour rechercher tout épithélium anormal caractérisé par un épithélium blanc avec des berges bien délimitées, rechercher également des vaisseaux anormaux tels que la ponctuation, le mosaïcisme, etc. Veuillez noter qu'en dehors de l'épithélium anormal, l'épithélium blanc pâle peut également être observé dans l'épithélium subissant une métaplasie
- L'application du Lugol est une option, en particulier si le colposcopiste est décidé à effectuer le traitement dans le même contexte; l'épithélium malpighien normal contient des réserves de glycogène, ce qui donne une coloration brune ou presque noire acajou; L'épithélium anormal et l'épithélium cylindrique ne contient pas de glycogène et n'absorbe donc pas l'iode.
- La biopsie est prise au niveau de l'épithélium anormal.
- Une hémostase est assurée par l'application d'une solution de Monsel ou un tamponnement compressif.
- Une biopsie endocervicale ou un curetage est effectué si nécessaire en cas de:
 - a) Colposcopie normale mais cellules anormales observées en cytologie
 - b) Si la cytologie a rapporté la présence de cellules glandulaires anormales
 - c) Si l'examen colposcopique n'est pas satisfaisant
- La colposcopie est considérée comme non satisfaisante lorsque la limite supérieure de la zone de transformation ou la JSC n'est pas visible.
- La biopsie /prélèvement de l'endomètre est indiquée si des cellules de l'endomètre anormales ont été détectées sur la cytologie ou la présence de cellules de l'endomètre chez les femmes ménopausées.
- Retirer le spéculum et pratiquer un examen pelvien bimensuel
- Expliquer les résultats à la patiente.
- Documenter les résultats.
- La précision diagnostique de la colposcopie est évaluée en fonction de la corrélation

Préparation, équipement et colposcopie étape par étape

entre les résultats de la colposcopie et les diagnostics histologiques finaux; dans une grande analyse rétrospective par Benedet GL, 2004, impliquant plus de 84 000 femmes, il a été constaté que la précision de la colposcopie était améliorée par la gravité de la lésion (précision de 85% dans les lésions de haut grade).

❖ Indication de la colposcopie:

Les indications pour l'examen colposcopique sont les suivantes:

- Saignements post-coïtaux inexplicables récidivants
- Col de l'utérus suspect
- Cancer invasif en cytologie
- LIEBG persistante de plus de 12 mois à l'examen cytologique
- Frottis non satisfaisants persistants (3 consécutifs)
- Trois frottis consécutifs montrant des modifications nucléaires limites
- Lésion de haut grade (LIEHG / CIN 2, 3) à l'examen cytologique
- CIN 1 ou LIEBG à l'examen cytologique chez une patiente peu compliant
- Évidence d'infection par le type HPV oncogène
- IVA positive
- IVL positive
- Truscreen / Truscan / Polarprobe positif
- Résultats positifs dans d'autres tests de dépistage

❖ Objectifs de la Colposcopie

- (1) Approfondir l'évaluation des anomalies détectées en cytologie
- (2) Confirmer le diagnostic par biopsie dirigée
- (3) Exclure un cancer invasif
- (4) Aider à la prise en charge ambulatoire des lésions précancéreuses
- (5) Suivi après traitement

❖ Traitement des lésions précancéreuses du col utérin :

La néoplasie intraépithéliale cervicale doit être diagnostiquée sur la base d'un examen histologique, soit après biopsie cervicale à la pince, soit sur pièce de résection. Il existe trois types de CIN, à savoir CIN 1, CIN 2 et CIN 3. La CIN 1 (Figure n°20) est considérée comme une lésion de bas grade, alors que les CIN 2 et CIN 3 sont des lésions de haut grade et sont des vrais états précancéreux du cancer du col utérin. (Figure n°21). La majorité des CIN 1 disparaissent spontanément et ne nécessitent aucun traitement; cependant, le traitement est recommandé si les patientes répondent aux critères suivants:

- a) mauvaise observance;
- b) CIN 1 persistante pendant plus de 12 mois;
- c) les femmes de plus de 30 ans; et
- d) positives l'HPV oncogène ou présentant un risque élevé de cancer du col utérin.

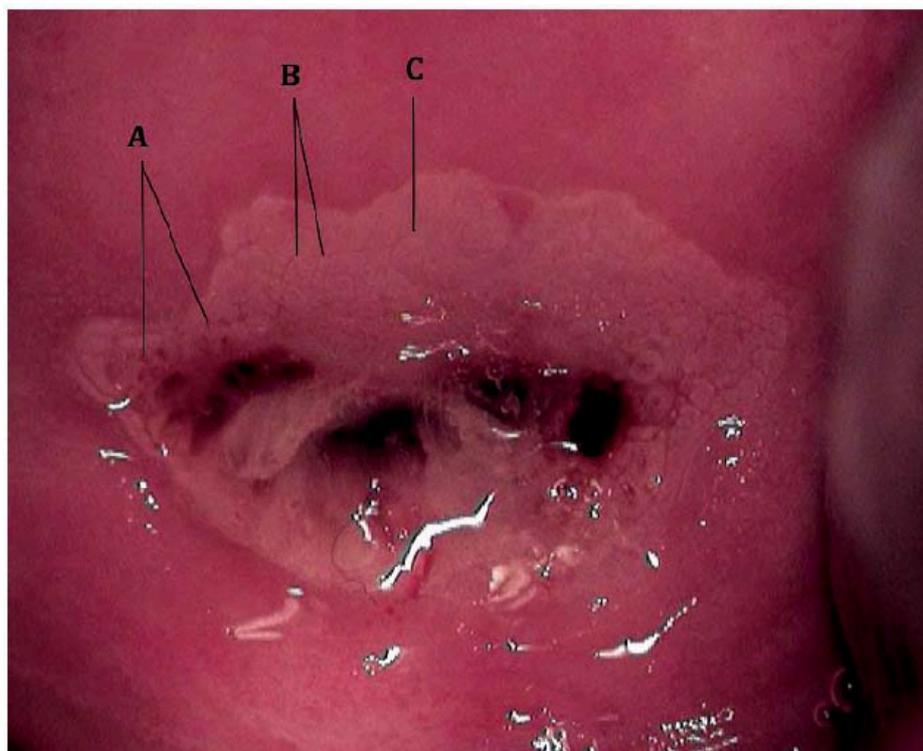


Figure 20 : Col anormal après application de l'acide acétique.
A: ponctuation, B: épithélium acidophile, C: léger mosaïcisme. CIN 1 prouvée par biopsie cervicale.



Figure 21 : Col anormal, lésion de haut grade
Regardez l'importante acidophilie, la ponctuation et le mosaïcisme vus dans la boîte.

Toutes les femmes avec CIN 2 et CIN 3 doivent être traitées. Il existe deux principales modalités de traitement pour les lésions pré-invasives du col utérin: (1) traitements destructeurs locaux et (2) traitements par résection

Voici les types de traitement ablatif local:

- a) Cryothérapie .
- b) Électrodiathermie.
- c) Coagulation à froid.
- d) Vaporisation au laser.

Un traitement destructeur local est indiqué dans les lésions persistantes de bas grade (CIN 1). Ce traitement ne convient pas si la JSC et les limites des lésions ne sont pas visibles à la colposcopie. Le traitement destructeur local est également déconseillé si une lésion invasive ne peut être exclue. L'inconvénient du traitement destructeur local est qu'il n'y a pas de pièce opératoire pour l'examen histologique. Chez certaines patientes, un traitement destructeur local

peut être acceptable pour les lésions de haut grade (CIN 2 et CIN 3), si elles répondent aux critères suivants:

- (1) Le traitement est effectué par un colposcopiste qualifié.
- (2) Les lésions entières sont visibles.
- (3) Les lésions sont petites.
- (4) Il n'y a pas de suspicion de lésions micro-invasives, invasives et glandulaires.
- (5) La patiente a une bonne observance.

Les types de traitement par résection sont les suivants:

- a) Électro-résection à l'anse (LEEP : Loop Electrical Excision Process) ou résection à l'anse large de la zone de transformation (LLETZ : Large loop excision of the transformation zone).
- b) Conisation au laser/excision au laser de la zone de transformation.
- c) Conisation au bistouri froid.
- d) Trachélectomie.
- e) Hystérectomie.

Le traitement par résection est le traitement de choix pour les lésions de haut grade (CIN 2, CIN 3) ainsi que pour les adénocarcinomes cervicaux in situ. Avec un traitement par résection, des pinces de tissus sont obtenus pour un examen histologique. LEEP / LLETZ est le traitement par résection le plus fréquemment pratiqué pour le traitement des lésions précancéreuses du col utérin. La conisation au laser a l'avantage d'être plus précise, d'avoir moins de lésions thermiques latérales et une meilleure hémostase. Cependant, le traitement au laser nécessite une formation spéciale, un équipement coûteux et des mesures de sécurité strictes. L'autre méthode par résection est la conisation au bistouri à froid. La conisation au bistouri à froid est une résection d'une zone en forme de cône à partir du col utérin, à l'aide d'un scalpel. Elle est indiquée si

les lésions ne peuvent pas être complètement enlevées par LEEP / LLETZ. Certains gynécologues préfèrent procéder à une conisation à bistouri froid chez une patiente suspecte de lésions endocervicales et d'adénocarcinome endocervical in situ. La conisation à bistouri froid entraîne un taux de complications légèrement supérieur à celle de la LEEP / LLETZ et de la conisation au laser.

Le risque de saignement est faible; Nuovo et al., avaient rapporté que le risque de saignement était de 4,6% dans les cas de conisation à bistouri froid, d'ablation au laser (1,75%), de LEEP (1,35%) et de cryothérapie (0%). Une analyse systématique et une méta-analyse de [225] ont montré que les trois types de traitement par résection de la lésion précancéreuse du col utérin (LEEP, conisation à bistourie froid et conisation au laser) était associé à une faible augmentation mais réelle du risque de morbidité liée à la grossesse, telle que l'accouchement prématuré, la rupture prématurée des membranes, le petit poids à la naissance et la césarienne. Une étude réalisée par Klaritsch sur les résultats en obstétrique après conisation à bistouri froid du col utérin avait montré que cette chirurgie était associée à un risque accru d'accouchement avant 37 semaines (22,4% contre 6,6%) et de rupture prématurée des membranes (17,1% contre 2,6%). Il n'y avait pas de différence en termes de mode d'accouchement, de durée du travail et d'évolution périnatale [226].

La trachélectomie est une résection du col utérin. Une trachélectomie partielle ou totale a été réalisée avec succès chez des patientes, certaines sélectionnées présentant des lésions récidivantes de haut grade à la suite d'une conisation et d'une procédure préservant la fertilité. Les patientes qui ont terminé leur maternité et qui présentent des lésions récurrentes de haut grade à la suite d'une chirurgie conservatrice peuvent se voir proposer une hystérectomie si la nouvelle conisation est impossible ou inappropriée. L'hystérectomie est

également recommandée chez les patientes présentant un adénocarcinome endocervical in situ lorsque la fertilité n'est plus un problème.

▪ **Procédure de l'électro-résection:**

La procédure d'électro-résection à l'anse est connue sous le nom de résection à l'anse large de la zone de transformation (LLETZ) au Royaume-Uni et en Europe. Il s'agit de l'élimination des zones anormales du col utérin à l'aide d'un fin fil chauffé par un courant constant à basse tension provenant de l'unité électro chirurgicale (Figure n°21). Le fil se présente sous la forme d'une anse très fine en acier inoxydable ou en tungstène et se présente sous différentes formes et tailles. L'anse coupe et coagule en même temps. La diathermie par boule est également disponible dans le but de l'hémostase. La LEEP peut être pratiquée en ambulatoire sous anesthésie locale. Veuillez-vous reporter au Tableau n° X pour une liste détaillée de LEEP ou LLETZ.

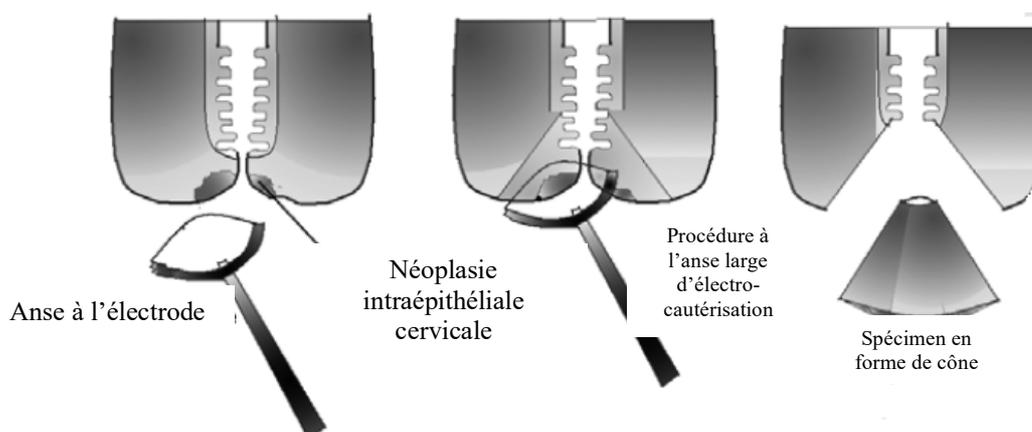


Figure 22 : Principe de base de l'électro-résection à l'anse.

Tableau X: Étape par étape de l'électro-résection à l'anse/ résection à l'anse large de la zone de transformation

Étape par étape de l'électro-résection à l'anse
<ul style="list-style-type: none">▪ Faire le counseling et obtenir consentement.▪ Offrir un analgésique oral, par exemple paracétamol / AINS; à prendre 1 heure avant la procédure.▪ Réaliser une antibiothérapie prophylactique est facultatif et peut être justifié chez les patientes présentant un risque d'infection plus élevé (par exemple, thérapie immunosuppressive) ou ayant des antécédents de vaginite / cervicite.▪ S'assurer que l'équipement est disponible et en bon état.▪ Placer la patiente en position de lithotomie.▪ Insérer le spéculum et connectez-le avec une tubulure à l'aspirateur de fumé.▪ Nettoyer le vagin et le col pour enlever la glaire et les leucorrhées.▪ Réexaminer le col de l'utérus et appliquer de l'iode de Lugol pour déterminer l'emplacement et les limites des lésions.▪ Infiltrer des produits anesthésiques locaux, à savoir de la xylocaïne à 1% avec une dilution de 1: 80 000 d'adrénaline diluée dans une solution saline normale (à l'aide d'une seringue de 5 mL et d'une aiguille 25–27G). Infiltrer 1 mL dans chaque quadrant, maximum 5 mL. Attendre 1 à 2 minutes.▪ Choisir l'anse appropriée en fonction de la taille des lésions et du type de zone de transformation. L'anse doit être plus large que les lésions et la zone de transformation à enlever.▪ Utiliser un courant de 35–60 W pour réséquer.▪ Introduire l'anse dans les tissus 5 mm au-delà des berges de la lésion. L'anse est dirigée progressivement dans le col jusqu'à ce que la barre horizontale atteigne presque le contact de la surface épithéliale. Puis glisser de gauche à droite de préférence en un seul passage.▪ Assurer l'hémostase de la zone de résection si nécessaire par la boule de coagulation avec un courant mode spray 50–60 W. La solution de Monsel peut être appliquée pour sécuriser davantage l'hémostase.▪ Réaliser un deuxième passage en utilisant soit une plus petite anse soit ovale, soit carré si une lésion concerne le canal endocervical et n'est pas susceptible d'être complètement enlevée par un seul passage.▪ Guider le pathologiste en orientant la pièce opératoire et marquer la position 12 heures (par exemple, mettre un nœud avec un fil à 12 heures).▪ Observer la patiente pendant 15 à 30 minutes après la procédure et la laisser aller chez elle avec un analgésique oral.▪ Suivre la patiente 1 à 2 semaines après le traitement.

❖ **Counseling après LEEP/LLETZ :**

Les informations les plus importantes qui doivent être données aux patientes après le traitement LEEP:

- Douleur légère à type de crampes pendant quelques heures
- Écoulement vaginal brunâtre foncé pendant une semaine
- Spotting vaginales légères pendant 1 à 2 semaines
- Éviter les douches vaginales et les tampons
- Revenir en cas de saignements abondants, de douleurs aiguës, de pertes vaginales malodorantes et de fièvre
- Éviter les rapports sexuels pendant 3 à 4 semaines.

Les Figures n° 23 et 24 représentent la cicatrisation complète et la conisation à bistouri froid



Figure 23 : Cicatrisation complète après LEEP.

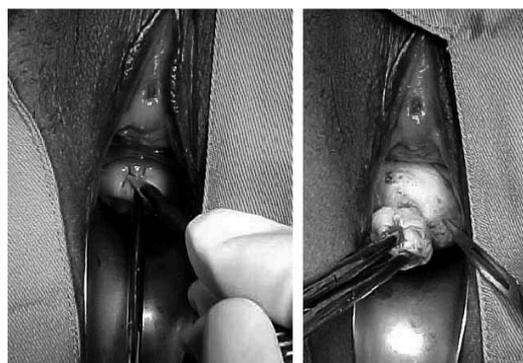


Figure 24 : Conisation à bistouri froid.

✚ **Cryothérapie:**

La cryothérapie cervicale est une procédure qui consiste à geler une zone de tissu anormal sur le col de l'utérus. La cryothérapie est réalisée en plaçant une petite sonde de congélation appelée cryosonde sur le col de l'utérus qui refroidit le col jusqu'à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Les cellules se détruisent par la congélation (cryonécrose), Figure n°25.

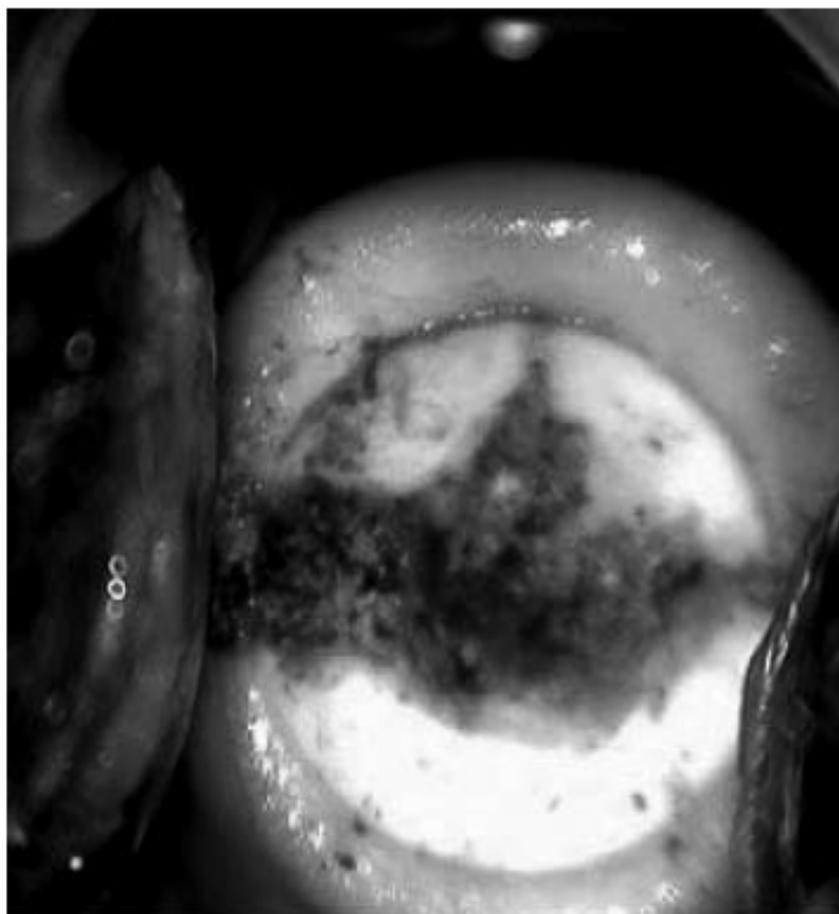


Figure 25 : La formation de la boule de glace immédiatement après la cryothérapie, la zone de lésion et de transformation subissant une cryonécrose.

L'avantage de la cryothérapie est qu'elle est peu coûteuse et peut être faite sans anesthésie. La cryothérapie repose sur un apport constant de gaz réfrigérants comprimés (N_2O ou CO_2) dans des bouteilles transportables. Cependant, la cryothérapie n'est pas recommandée pour traiter les lésions de l'endocol. Le taux de succès rapporté est compris entre 88 et 94%. La préparation et les procédures de cryothérapie étape à étape sont présentées dans le Tableau n° XI. L'unité de cryothérapie est constituée de trois composants: (1) cryosonde et cryogun, (2) tube de transport de gaz et (3) bouteille de gaz.

Tableau XI: La préparation et les procédures de cryothérapie étape par étape

Matériel et équipement de cryothérapie
(1) Spéculum (2) Gant (3) Coton-tige (4) Solution saline normale (5) Solution d'acide acétique (6) ± Colposcope (7) Unité de cryothérapie
Procédure étape par étape de la cryothérapie
<ul style="list-style-type: none">▪ Conseiller la patiente▪ Insérer le spéculum▪ Essuyer le col avec une solution de sérum salé 9/1000 pour laver les écoulements et la glaire▪ Appliquer de l'acide acétique pour souligner les anomalies▪ Expliquer aux femmes qu'elles peuvent ressentir un malaise▪ Essuyer la surface de la crysonde avec une solution saline▪ Appliquer la pointe de la crysonde sur le col avec une pointe dans l'orifice interne▪ Régler la minuterie et relâcher la gâchette gaz pour refroidir la sonde▪ Observer la congélation; lorsqu'une zone gelée dépasse 4–5 mm du bord de la crysonde, le gel est suffisant.▪ Effectuer deux cycles de congélation et décongélation: 3 minutes de congélation, suivies de 5 minutes de décongélation, suivies de 3 minutes supplémentaires de congélation.▪ Laisser du temps pour la décongélation après la deuxième congélation terminée, avant d'essayer de retirer la sonde du col de l'utérus. En la retirant tôt, les tissus du col seront arrachés▪ Observer l'apparition d'une zone blanche dans la surface congelée▪ Observer pour tout saignement▪ Ne pas tamponner le col▪ Retirer le spéculum▪ Nettoyer et stériliser la crysonde avec de l'alcool à 60–90%, puis faites bouillir avec de l'eau et désinfecter avec du glutaraldéhyde à 2%.

❖ Soins post-cryothérapie :

La cryothérapie est une procédure sûre. Des études ont montré que le taux de complications de cette procédure est faible. Pour s'assurer que toutes complications restent à des taux minimaux et détecter à un stade précoce, les soins post-cryothérapie sont importants.

Les conseils et recommandations après une cryothérapie sont les suivants:

- Expliquer à la patiente la possibilité d'hydrorrhée et leucorrhée mélangé de sang jusqu'à 4 semaines
- Aucun rapport sexuel pendant 4 semaines
- Conseiller de ne pas recourir les douches et tampons vaginaux
- Utiliser les préservatifs car c'est un moyen efficace de lutter contre la transmission du VIH dont le risque de transmission augmente après une cryothérapie.
- Retourner si on a des saignements vaginaux, une douleur intense, de la fièvre et des pertes nauséabondes
- Observer la guérison 6 semaines environ après la cryothérapie
- Suivre la patiente 6 semaines après la cryothérapie, puis 3 à 6 mois
- Répéter la cytologie ou IVA au cours du suivi

❖ Effets secondaires de la cryothérapie (très rare):

- (1) Pertes vaginales abondantes
- (2) Douleur à type de crampes
- (3) Choc vaso-vagale pendant la procédure
- (4) Infection
- (5) Saignement
- (6) Traitement incomplet (5 à 10%)
- (7) Sténose cervicale <1%
- (8) Réduction du débit de glaire chez 5 à 10% des femmes
- (9) Aucun effet indésirable sur la grossesse ultérieure.

❖ **Traitement au laser des lésions précancéreuses du col utérin :**

Albert Einstein a découvert le mécanisme d'action clé du laser dans les années 1900. Le mot LASER est un acronyme pour l'amplification de la lumière

par radiation stimulée. Le Dr. Teodore Maiman first a créé un laser avec un cristal de rubis synthétique en 1960. Le rayonnement laser est une onde électromagnétique, non mutagène, qui peut être générée par de nombreux moyens, mais en gynécologie, le laser CO₂ est le plus fréquemment utilisé. L'utilisation de la technologie laser est limitée dans certaines régions en raison du coût du traitement au laser; il nécessite un personnel qualifié et des mesures de sécurité strictes. Lorsque le laser CO₂ est appliqué sur le tissu, il est sélectivement absorbé par l'eau extracellulaire et intracellulaire, ce qui entraîne la formation de vapeur et la vaporisation de substances nucléaires.

Il existe trois formes différentes de thérapie au laser: (a) vaporisation (b) conisation au laser et (c) combinaison. La vaporisation au laser est indiquée chez les patientes présentant des lésions CIN sans suspicion de lésion invasive. La zone de vaporisation comprend la totalité de la zone de transformation, y compris les tissus environnants jusqu'à 3mm. La profondeur de vaporisation des tissus est fixée à 7 mm, car plus de 90% des lésions CIN ne s'étendent pas dans les cryptes glandulaires cervicales sur plus de 4 mm. La conisation au laser est réalisée sous anesthésie locale. Cela implique l'utilisation d'un faisceau laser de densité de puissance élevée pour exciser une pièce cylindrique ou tissu conique autour de l'orifice cervical.

Le laser présente un avantage par rapport à l'électro-diathermie, car il est plus précis quant à la profondeur de la destruction des tissus, à une meilleure hémostase et à des lésions thermiques collatérales moins importantes. Le traitement au laser est également une méthode préférée dans le traitement des lésions précancéreuses étendues et multifocales du col utérin, de la vulve et du vagin. Il peut également être utilisé pour le traitement des condylomes acuminés.

La plage de densité de puissance souhaitée pour une ablation adéquate de l'excision avec des dommages thermiques minimaux dans une zone adjacente

est comprise entre 750 et 2 000 W / cm² (en général, 20 et 30 W en réglage continu), avec un diamètre de faisceau effectif compris entre 1,5 et 2 mm pour maximiser l'ablation et l'hémostase tout en minimisant les dommages thermiques latéraux.

Les complications du traitement au laser sont similaires à celles de la LEEP et la conisation à bistouri froid, telles que saignements, douleurs, infections, sténose cervicale, complications anesthésiques, et complications obstétricales à long terme. Il a été rapporté que le taux de saignements après traitement au laser était similaire à LEEP mais inférieur à la conisation à bistouri froid. Un essai randomisé sur la cryothérapie, la vaporisation au laser au dioxyde de carbone et la LEEP pour la destruction de la CIN a rapporté des taux relativement égaux de persistance et de récurrence de la maladie. Les facteurs de risque de CIN récurrentes sont les grandes lésions, la marge positive, la présence d'une infection à HPV oncogène et les femmes plus âgées (âgées de > 30 ans). Une grande analyse rétrospective de cohorte réalisée par Kalliala, portant sur 7466 femmes traitées pour une CIN par conisation à bistouri froid, LEEP / LLETZ, cryothérapie et conisation au laser, a montré qu'il n'y avait pas de différence entre LEEP, cryothérapie et laser en ce qui concerne la réduction le risque d'un future CIN 3 et cancer invasif du col utérin.

4. MÉTHODOLOGIE

4.1. Cadre d'étude:

Notre travail s'est déroulé dans les centres de santé communautaires (CSCoM) et le centre de santé de référence (CSRéf) de la commune V.

La Commune V fut créée en même temps que les autres communes du District de Bamako par l'ordonnance N° 78-34/CMLN du 18 Août 1978 et est régie par les textes officiels suivants :

- l'ordonnance N°78-34/CMLN du 28 Août 1978 fixant les limites et le nombre des communes ;
- la loi N°93-008 du 11 Février 1993 déterminant les conditions de la libre administration des Collectivités Territoriales ; et
- la loi N°95-034 du 12 Avril 1995 portant code des collectivités territoriales.

Caractéristiques socio – démographiques de la commune V:

La Commune V couvre une superficie de 41,59 km² (EDS III DNSI 98) pour une population de 523 748 habitants en 2016 dont 272 349 femmes soit 52%. Le taux d'accroissement est de 5,1 (DNSI, 1998). La densité de la population est de 11 204 habitants / Km². Située sur la rive droite du Niger, elle est limitée, au Nord par le fleuve Niger, au Sud-Ouest par Kalaban-Coro (Kati), à l'Est par la commune VI. Les quartiers sont dirigés par les chefs de quartier regroupés au sein d'une coordination avec à sa tête un coordinateur. La Commune V est constituée de neuf quartiers qui sont :

- Badalabougou, Daoudabougou, Kalanbancoura, Torokorobougou, Sabalibougou, Quartier Mali, Bacodjicoroni, Sema I et Garantiguibougou.

Activités économiques de la commune V :

Les activités économiques de la Commune V sont dominées par :

- Le maraîchage et les plantations d'arbres ;
- L'élevage : extensif, concerne les bovins, ovins et caprins ;
- Le commerce ;
- Le transport en commun et la petite industrie.

Caractéristiques socioculturelles et religieuses :

La structure sociale est constituée par la famille, le quartier et les groupements associatifs. Les familles sont de type généralement élargi en milieu rural aussi bien qu'urbain. L'Islam, le christianisme et l'animisme sont les principales religions qui se côtoient dans la Commune V.

Les structures sanitaires de la commune V :

La commune V dispose de dix structures sanitaires à caractère public (un CSRéf et onze CSCom) et beaucoup d'autres structures privées (infirmeries, cabinets médicaux, cliniques médicales). Le CSRéf de la Commune V reçoit les malades provenant de ces différentes structures. Les CSCom sont au nombre de onze : ADASCO, ASACODA, ASCODA, ASACOSABI, ASACOSABII, ASACOSABIII, ASACOGA, ASACOKAL, ASACOKALKO, ASACOTOQUA, ASACOBADJI.

La liste des aires de santé de la Commune V en fonction de l'année de création et de la distance au CSRéf est présentée dans le Tableau n° XII. La carte sanitaire de la commune V est présentée sur la Figure n°26.

Tableau XII: Les centres de santé communautaires de la commune V

Nom des aires de santé	Date de création	Distance CSCom /CSRéf (en km)
ASACODA	1992	6
ASACOSAB1	1992	3
ASCOMBACODJI	1993	4
ASACOBADA	1993	1
ASCODA	1994	3
ASACOSAB2	1994	4
ASACOGA	1994	10
ASACOKAL	1994	5
ASACOKALKO	1994	7
ASACOTOQA	1994	1
ADASCO	1995	5
ASACOSAB3	2001	2

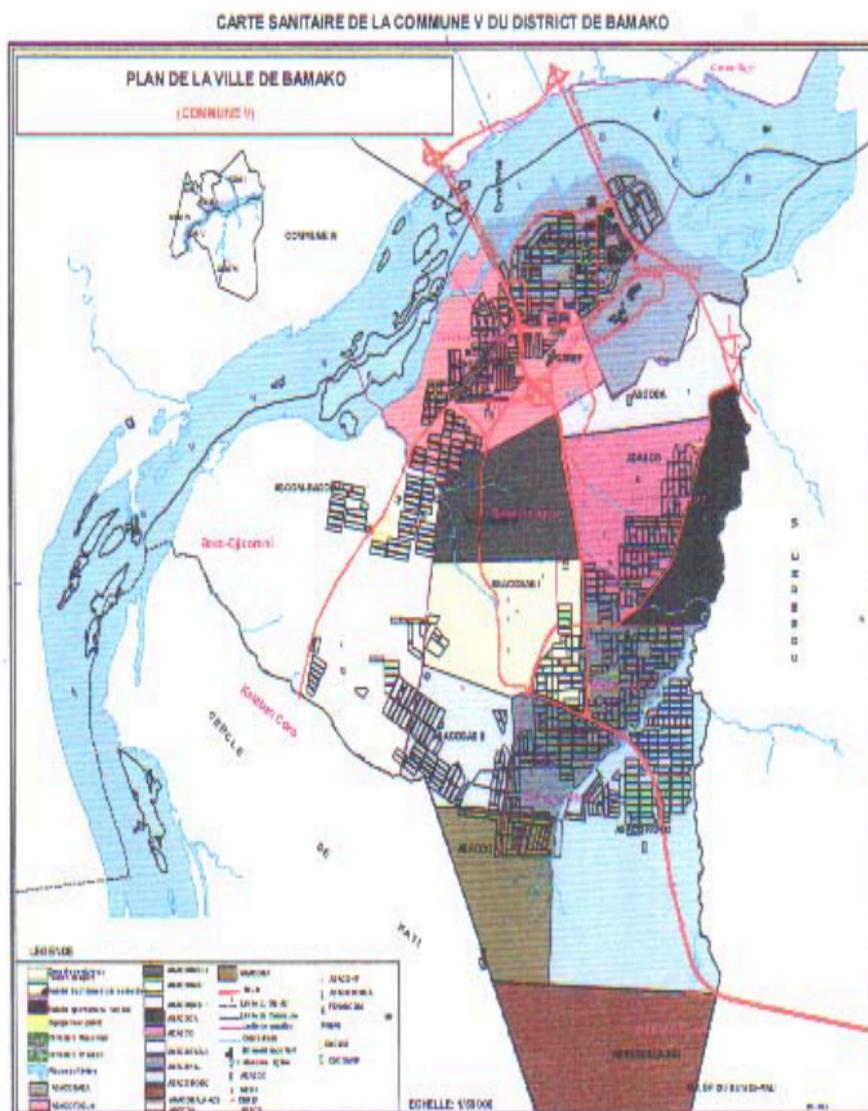


Figure 26 : Carte sanitaire de la Commune V.

Centre de sante de référence de la commune V :

Ce centre existe depuis 1982 avec un plateau technique minimal pour assurer les activités courantes de santé. Ce n'est qu'en 1993 en réponse à la mise en œuvre de la politique sectorielle de santé et de population du gouvernement de la République du Mali que le centre de santé a été érigé en CSRéf.

Les locaux du CSRéf de la Commune V :

Le CSRéf comporte :

- Une unité de gynéco-obstétrique,

- Une unité de chirurgie générale,
- Une unité de médecine générale
- Une unité d'odontostomatologie, d'ophtalmologie et une unité d'ORL
- Une unité de soins d'appui et de conseils (USAC)
- Une unité d'imagerie
- Un bloc opératoire,
- Une salle d'accouchement,
- Une unité de consultation prénatale,
- Une unité de pédiatrie (néonatalogie, consultation pédiatrie, prise en charge d'enfants malnutris)
- Un laboratoire,
- Deux salles de soins infirmiers,
- Une unité d'anesthésie réanimation non fonctionnelle pour l'instant
- Une morgue.

Chacun de ces différents services sont tenus par un responsable.

➤ **Organisation du service gynécologie – obstétrique :**

- Une unité pour PEV (programme élargi de vaccination)
- Une unité de PF (planification familiale),
- Une salle de consultation gynéco-obstétrique d'urgence.
- Deux unités de CPN composés :
 - Des sages-femmes pour le suivi des grossesses à moindre risque.
 - Des gynécologues-obstétriciens pour le suivi des grossesses à risque élevé.
- Une unité de dépistage du cancer du col utérin.
- Deux salles d'accouchement avec 4 tables d'accouchement,
- Une unité de suites de couche,
- Un bloc opératoire comportant deux (02) salle d'opération équipées et fonctionnelles,

- Une unité de post-césarienne comportant une salle de réveil,
- Une unité de grossesses pathologiques.

➤ **Activités réalisées dans le service gynécologie – obstétrique :**

Il existe 4 jours de consultation gynécologique, 4 jours d'opération en dehors des urgences. Les consultations prénatales sont journalières. Une réunion de staff est effectuée tous les jours ouvrables à partir de 8h15 minutes unissant le personnel du service dirigé par le chef de service. Au cours de ce staff, l'équipe de garde fait le compte-rendu des activités et les événements qui se sont déroulés les 24 heures durant la garde. Au niveau organisationnel du service de garde : une permanence est assurée par une équipe de garde. Au moins une séance d'audit de décès maternel a lieu une fois par mois.

➤ **Personnel du service de gynécologie-obstétrique :**

Le personnel est composé de :

- Un professeur titulaire de gynécologie-obstétrique qui est aussi médecin chef du CSRéf,
- Un Maître assistant en gynécologie obstétrique
- Quatre (04) gynécologues obstétriciens dont une femme,
- Des médecins en spécialisation en gynécologie obstétrique
- Vingt-six (26) étudiants thésards en gynécologie obstétrique
- Six anesthésistes réanimateurs, dont : 01 Médecin et 05 assistants (techniciens supérieurs)
- 37 sages-femmes,
- 7 infirmiers,
- 6 aides-soignants,
- 04 manœuvres et 5 chauffeurs.

Les activités de dépistage du cancer du col utérin se font tous les jours ouvrables dans tous les CSCom de la commune V y compris dans le CSRéf. Le personnel qui s'occupe du dépistage du cancer du col utérin est composé de :

- Un gynécologue obstétricien ;
- Des étudiants internes en médecine ;
- Des sages-femmes formées à la technique d'inspection visuelle du col (IVA/IVL) ;
- Une aide-soignante pour la stérilisation du matériel.

4.2. Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive, analytique qui s'est déroulée sur une période de huit (08) ans, allant du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017. Elle s'est déroulée en deux phases : (1) couvre la période du 1^{er} janvier 2010 au 30 juin 2017. Au cours de cette période, le dépistage de routine était réalisé tous les jours ouvrables. (2) la 2^e phase ouvre la période de juillet 2016 au 31 décembre 2017. Durant cette période, en plus du dépistage de routine, l'association des femmes d'Orange Mali avait organisé une campagne de dépistage gratuit tous les week-ends en vue de dépister 70% des femmes de Bamako.

4.3. Population d'étude :

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

4.3.1. Critères d'inclusion :

Toutes les femmes sexuellement actives ou en ménopause venues d'elles même ou orientées pour le dépistage du cancer du col utérin et qui ont accepté le principe de dépistage après consentement éclairé.

4.3.2. Critères de non inclusion :

Ont été exclues de notre étude :

- Les femmes vierges,
- Les femmes déjà suivies pour cancer du col de l'utérus,
- Les femmes enceintes,
- Les femmes ayant bénéficié d'une hystérectomie totale,
- Toutes femmes refusant le principe de dépistage.

L'examen de dépistage a été reporté chez les femmes en post-partum et celles qui sont en période de menstrues.

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

Comme mentionné plus haut, les activités de dépistage du cancer du col utérin sont réalisées pour les jours ouvrables dans les toutes les aires de santé de la commune V et le CSRéf. Par ailleurs, dans souci d'améliorer l'accès au dépistage, les prestataires en charge du dépistage en collaboration avec ceux des autres Districts sanitaires de Bamako et les départements de Gynécologie – Obstétrique et d'Anatomie pathologique des centres hospitaliers universitaires (CHU) ont initié un programme de dépistage dénommé « Weekend 70 » en partenariat avec l'Amicale des femmes d'Orange Mali et sur financement de la fondation Orange Mali. Ce programme avait pour objectifs d'atteindre une couverture de 70% en dépistage du cancer du col au bout de 3 ans en renforçant la pratique du dépistage dans 3 CSCom par commune et tous les CSRéf du District de Bamako. Lors cette campagne, des spéculums, du Lugol, l'acide acétique, des gants, etc., étaient mises à la disposition des centres participants à la campagne. Les activités de dépistage gratuit du cancer du col utérin étaient réalisées toutes les fins de semaine (vendredi et samedi). Des messages de sensibilisations étaient véhiculés pour mobiliser les femmes cibles. Une organisation a été mise en place pour documenter l'expérience et aussi renforcer

la communication pour le changement de comportement. Dans la commune V en plus du CSRéf, les CScCom participants à la campagne étaient ASACOGA, ADASCO, ASACOSAB1. Diverses raisons ont motivé le choix sur ces centres qui sont entre autres : la population, l'organisation, et du fait que certains de ces centres étaient déjà actifs dans la pratique de routine du dépistage du cancer du col utérin.

Avant le début de la procédure du dépistage du cancer du col utérin, les femmes venues pour le dépistage ou celles mobilisées sur le terrain dans le cadre de la campagne sont d'abord sensibilisées par le personnel de l'unité du dépistage. Après obtention du consentement éclairé de la femme la procédure de dépiste commence. À cette étape, différentes conditions préalablement requis sont vérifiées à savoir si la femme est en période de menstruation ou toutes autres métrorragies. Des informations sur l'absence des rapports sexuels, de toilette intime profonde ou d'usage de lubrifiants depuis 24 heures sont également recueillies auprès de la dame. Toutefois, si l'une de ces conditions ne sont pas remplies, le dépistage de la patiente est reporté à une date ultérieure.

La liste ci-dessous présente le matériel requis pour la réalisation du dépistage du cancer du col utérin.

- Une table d'examen avec support pour les jambes ;
- Une source lumineuse de bonne qualité pouvant aisément être dirigé vers le col ;
- Un spéculum stérile: spéculum de colin ;
- Une paire de gants ;
- Un colposcope ;
- Des écouvillons de coton ;
- Une pince pour prendre le coton ;
- Une pince à biopsie du col ;

- Une pince à cœur (polype) ;
- Un haricot ;
- Des cupules ;
- Une solution d'acide acétique fraîchement préparée à 5% obtenue en ajoutant 5 ml d'acide acétique glacial dans 95 ml d'eau distillée ;
- Une solution de Lugol préparée en dissolvant 10 g d'iodure de potassium et 5 g d'iode le tout dans 100 ml d'eau distillée. La solution de Lugol était gardée dans un récipient sombre hermétiquement fermé pour éviter une éventuelle évaporation de l'iode et une perte de son pouvoir colorant.
- Des flacons pour les biopsies du col ;
- Du formol à 10% ;
- Des poubelles pour y jeter les écouvillons utilisés ;
- Une solution de décontamination pour mettre les matériels souillés.

➤ **Technique du dépistage**

La patiente est installée en position gynécologique sur la table d'examen (gynécologique). L'examineur après avoir porté des gants stériles expose le col de l'utérus à l'aide d'un spéculum non lubrifié aux dimensions convenables et sous un éclairage suffisant. S'il y a présence de sécrétions vaginales abondantes, elles sont délicatement nettoyées à l'aide d'un coton monté sur une pince stérile. Par la suite, le col est badigeonné d'acide acétique dilué entre 3 à 5% par un mouvement circulaire et la lecture est faite une minute après. Enfin, le col est également badigeonné du Lugol par des mouvements circulaire allant de l'endocol vers l'exocol pour la réalisation du test IVL ; la lecture est faite une minute plus tard. Dans le CSRéf seulement, une observation simple du col de l'utérus à l'œil nu était effectuée et une colposcopie était systématiquement réalisée, après chaque test. Les patientes ayant un test négatif étaient rassurée et conseillée de refaire le test un an après. Une fiche de suivi lui était remise

portant les résultats des tests IVA/IVL et colposcopie si applicable. Pour les patientes ayant eu l'un ou l'autre test positif, une biopsie de la zone suspecte était réalisée et la pince était fixée au formol. Une fiche était remplie et jointe à la pièce avant d'être adressée au service d'examen histologique. Les patientes étaient rappelées dès la réception des résultats histopathologiques. Pour les patientes ayant eu des tests positifs dans les CSCom, elles étaient référées au CSRéf pour une confirmation des résultats. En cas de résultats positifs, une biopsie était réalisée.

4.4.1. Prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses:

Les patientes chez ayant une confirmation histologique de lésions précancéreuses ou cancéreuses étaient informées du résultat sur rendez-vous. Lorsque le résultat histologique était non concluant, une nouvelle biopsie cervicale est effectuée. De plus, lorsque le résultat histologique était normal la patiente était informée du résultat, et il lui était conseillé de faire un nouveau test un an après. La prise en charge des cas de CIN1 était réalisée au CSRéf de la commune V par la cryothérapie. Les CIN1 résistantes à la cryothérapie, les autres lésions précancéreuses (CIN2 et CIN3), les lésions cancéreuses étaient référées au service de gynécologie du centre hospitalier universitaire (CHU) Gabriel Touré pour prise en charge adéquate.

Un suivi à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois après le traitement était réalisé pour juger de la réussite du traitement, de l'évolution de la lésion (cicatrisation totale, partielle) ou de la survenue de complication (écoulement vaginal excessif, saignement ou infection cervicale).

4.5. Collecte des données:

Pour chacune des femmes venues pour le dépistage du cancer du col utérin, une fiche médicale était complétée. Des informations sur les caractéristiques sociodémographiques (âge, situation matrimoniale, régime matrimoniale, etc.), les caractéristiques obstétricales et gynécologiques (gestité, utilisation de méthode contraceptive, etc.) étaient recueillies. Une banque de donnée a été produite. Elle couvre la période toute la période de l'étude. Le Tableau n° XIII, représente les principales variables mesurées lors de l'étude.

Tableau XIII: Les différentes variables étudiées

Variable	Type	Échelle de mesure	Technique de collecte
Age	Quantitative discontinue	Année à partir du dernier anniversaire	Lecture
Type de visite	Qualitative nominative	1= Dépistage 2= Autres	
Adresse	Qualitative nominative	Exemple= plateau	
Gestité	Quantitative discontinue	Nombre total de grossesse	Lecture
Jonction visible	Qualitative catégorielle	1=complètement 2= partiellement 3= pas du tout	Examen physique
Contraception	Logique	1=ooui 2=non	Lecture
Partenaire Polygame	Logique	1= oui 2= non	Lecture
DDR	Quantitative discontinue	Date des dernières règles en mois	Lecture
Biopsies	Logique	1= oui 2= non	Examen
Résultat IVA	Qualitative nominative	0=non effectué 1=négatif 2=positif 3= suspicion de cancer	
Résultat IVL	Qualitative nominative	0=non effectué 1=négatif 2=positif 3= suspicion de cancer	Examen
Histologie	Qualitative nominative	0=non disponible 1=normal 2=inflammation 3= atypie 4= CIN1/HPV 5 = CIN2-3 6= Carcinome 7= non concluant	Examen

Variable	Type	Échelle de mesure	Technique de collecte
Action effectuée	Qualitative nominative	1= rassuré/conseil cryothérapie 3= RAD 4= électro cautérisation 5= orienter vers hôpital	2= Examen

4.6. Assurance qualité :

Avant la campagne du week-end 70, un médecin gynécologue en charge des activités de dépistage s'assurait de la bonne pratique et de la bonne tenue de cette activité et un compte rendu mensuel était fait au cours d'une rencontre au CHU Gabriel Touré dans le département de gynécologie-obstétrique. Au cours de la campagne « week-end 70 », un comité d'organisation et de supervision était mis en place et faisait une sortie hebdomadaire enfin de s'assurer du bon déroulement des activités.

4.7. Saisie et analyse des données :

La saisie des données a été effectuée sur le logiciel SPSS 16.0. Les femmes ont ensuite été classées par commune selon le quartier de résidence, car certaines femmes faisaient le dépistage hors de leur commune respective. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4. Des statistiques descriptives ont été calculées et présentées sous forme de moyenne, médiane et pourcentage selon le type de variable. La prévalence des tests d'IVA/IVL positif a été calculé en divisant le nombre de tests positifs à IVA/IVL par le nombre total des tests négatifs plus le nombre de tests positifs. Ce calcul de la prévalence n'inclut pas les cas de suspicion de cancer, car ces derniers sont des diagnostics et non du dépistage. Le test Khi-Carré de Pearson a été utilisé pour comparer les fréquences ou prévalences. Le test de Cochran-Armitage a été utilisé pour calculer la valeur p de tendance.

Puisque plusieurs facteurs constituent l'intérêt de faire une analyse de régression logistique, pour ce faire nous avons utilisé cette méthode après ajustement pour identifier les facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Pour le calcul de la couverture en dépistage, le nombre de femmes réellement dépistées a été corrigé à l'aide des données groupées de la base de données préparées lors de la supervision des activités par le coordonnateur du projet « week-end 70 ». La couverture a été calculée en divisant le nombre de femmes dépistées sur le nombre total de femmes âgées de 15 ans et plus de la commune V. Le même exercice a été réalisé pour calculer la couverture en dépistage par aire de santé sanitaire de la commune V.

5. RÉSULTATS

5.1. Description générale :

Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017, il a été dépisté dans la commune V du District de Bamako 47 275 femmes. Quel que soit le lieu de dépistage dans le District de Bamako, le nombre de femmes résidant dans la commune V qui ont bénéficié de dépistage du cancer du col de l'utérus était de 42 492. Parmi ces femmes, 24 844 femmes avaient une fiche de dépistage bien complétée pour l'ensemble des variables. Ce sont ces cas qui ont permis l'analyse au niveau individuel.

5.2. Profil des femmes dépistées :

L'âge médian des femmes dépistées était de 32 ans ; 25% des femmes dépistées avaient un âge inférieur à 25 ans. Une proportion similaire avait un âge supérieur à 40 ans. Les tranches d'âge de 20 – 24 ans, 25 – 29 ans, 30 – 34 ans et 35 – 39 étaient les plus représentées. Les $\frac{3}{4}$ des femmes dépistées appartenaient à la tranche d'âge de 20 à 49 ans. Les femmes d'au moins 55 ans étaient les moins représentées (5,7%) (Figure n°27).

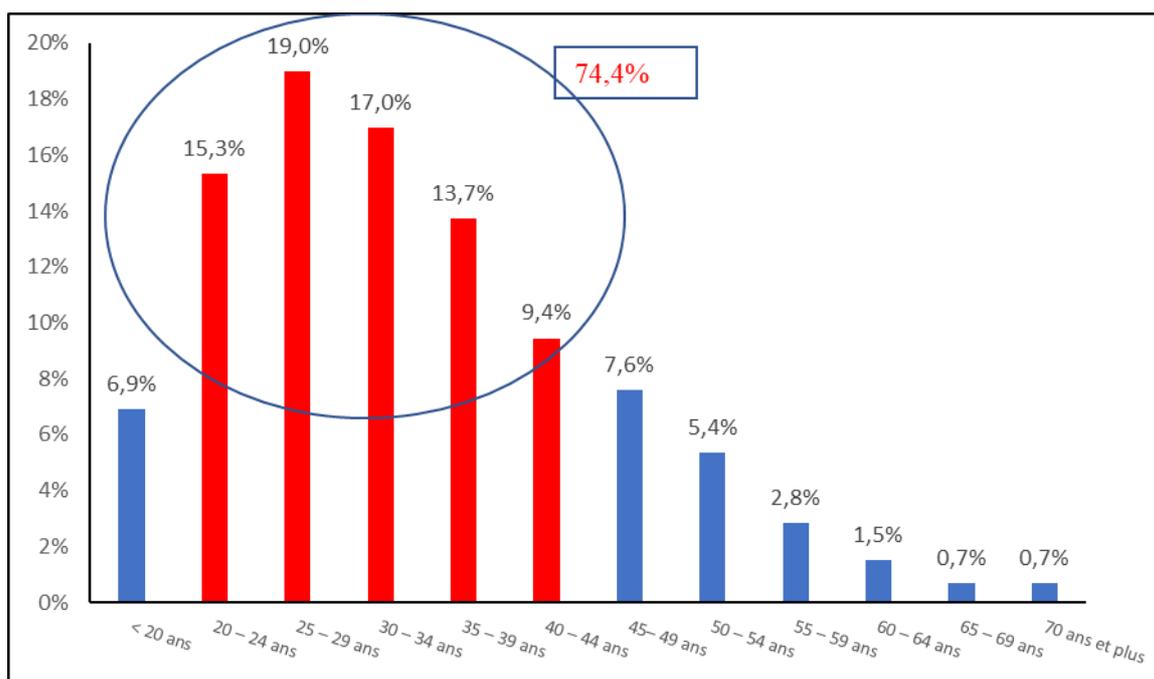


Figure 27 : Répartition des femmes selon la tranche d'âge.

Année de naissance :

Les femmes nées entre 1975 – 1984 et entre 1985 – 1994 étaient les plus représentées dans cette étude avec respectivement une proportion de 26,7% et 35,0% (Figure n°28).

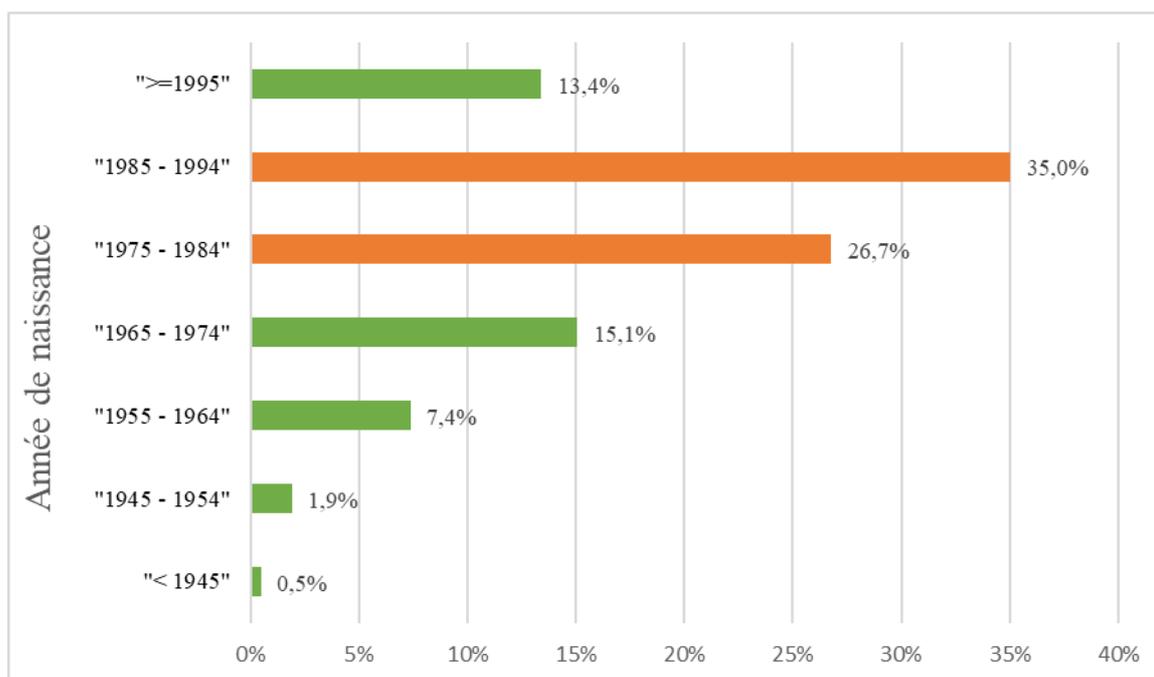


Figure 28 : Répartition des femmes selon les années de naissance.

❖ **Gestité :**

Les femmes paucigestes (gestité = 2 ou 3) étaient les plus représentées avec une proportion de 32,6% ; suivie des multigeste (gestité = 4 à 6), 29,2% (Figure n°29).

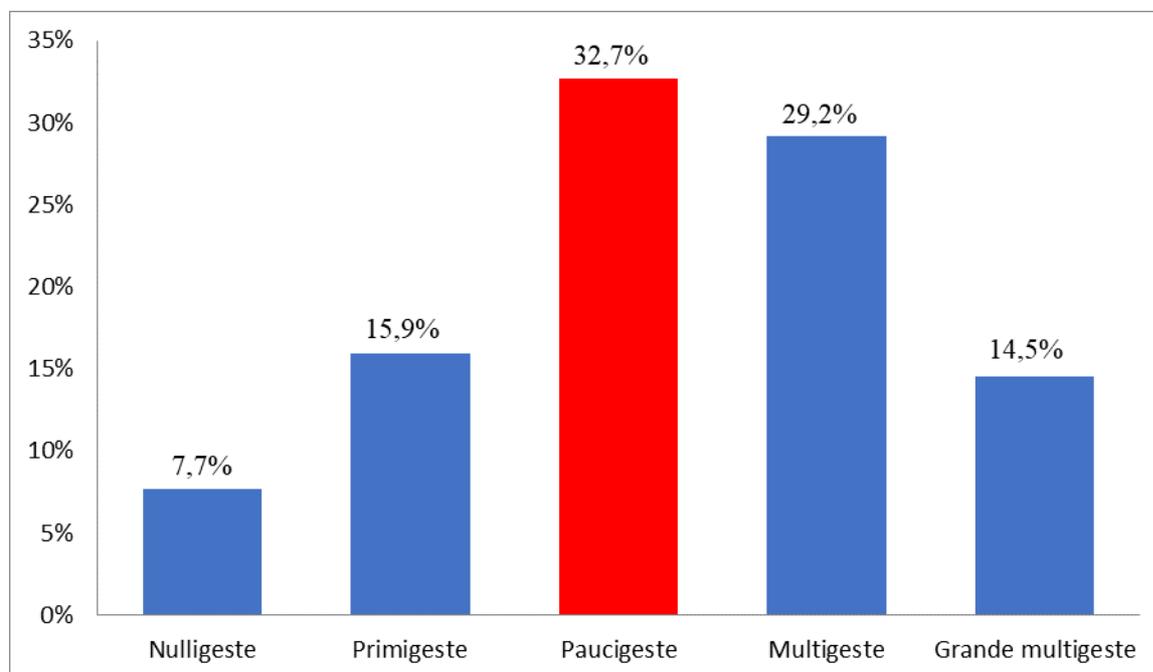


Figure 29 : Répartition des femmes selon la gestité.

Note : 530 valeurs manquantes.

L'analyse temporelle montre une association entre l'âge et la gestité. En effet, nous observons sur la Figure n°30 que plus de 60% des femmes nées vers 1945 étaient des grandes multigestes. Aussi, la grande multigestité diminue-t-elle dans le temps. Cette différence était statistiquement significative selon le test de Khi-carrée de Pearson ($p < 0,0001$).

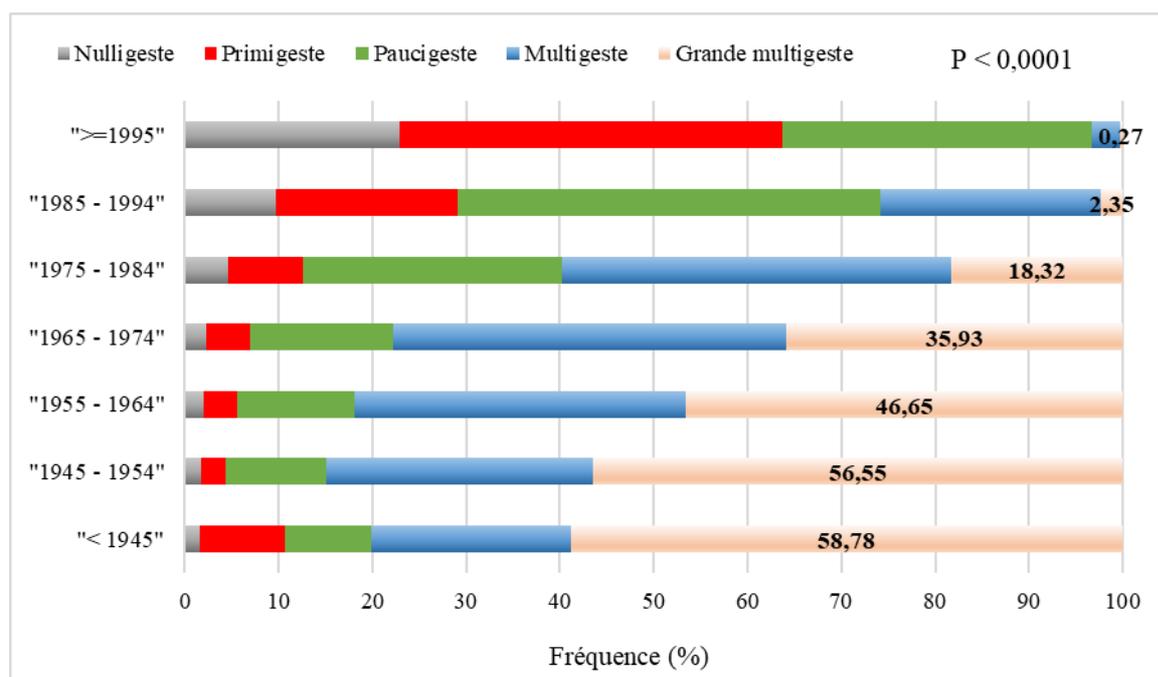


Figure 30 : Répartition des femmes selon la gestité et les années de naissance.

❖ Mode d'admission :

Nous observons dans le tableau n° XIV que plus de 95% des femmes sont venues d'elles-mêmes pour le dépistage du cancer de col utérin ; tandis que 4,5% des femmes ont été référées par un CSCCom ou par un personnel soignant.

Tableau XIV: Répartition des femmes selon le mode d'admission.

Type de visite	Effectifs (N)	Fréquence (%)
Venue d'elle même	22 837	95,5
Référée	1063	4,5
Total	24 844	100

❖ Régime matrimonial :

Le régime monogamie était le plus dominant avec une proportion de 41% des femmes (Figure n°31). Nous remarquons sur la Figure n°32, une diminution de la pratique de la polygamie avec l'augmentation d'année de naissance. Cette

différence était statistiquement significative selon le test Khi-Carré de Pearson ($P < 0,0001$).

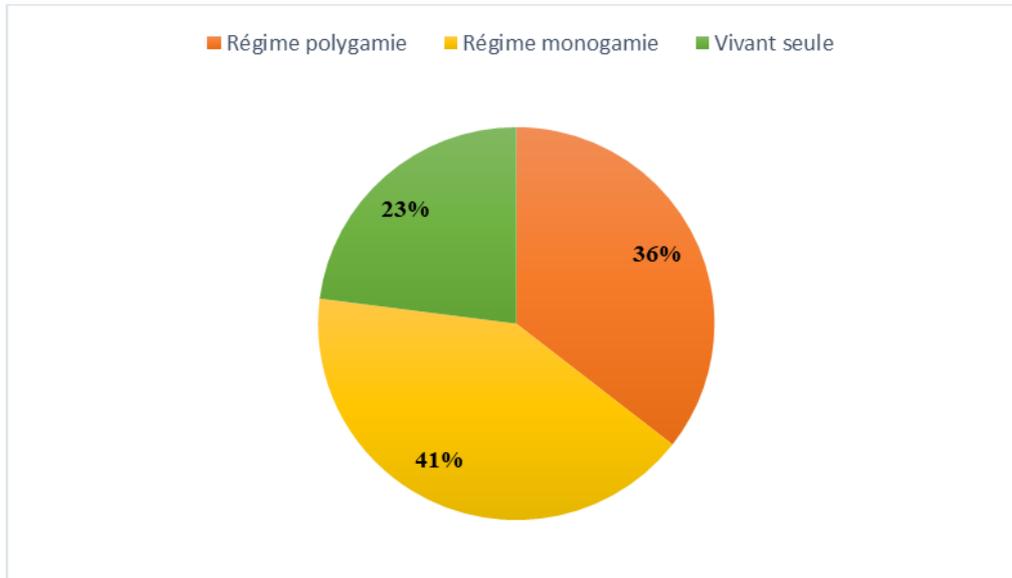


Figure 31 : Répartition des femmes selon le régime matrimonial.

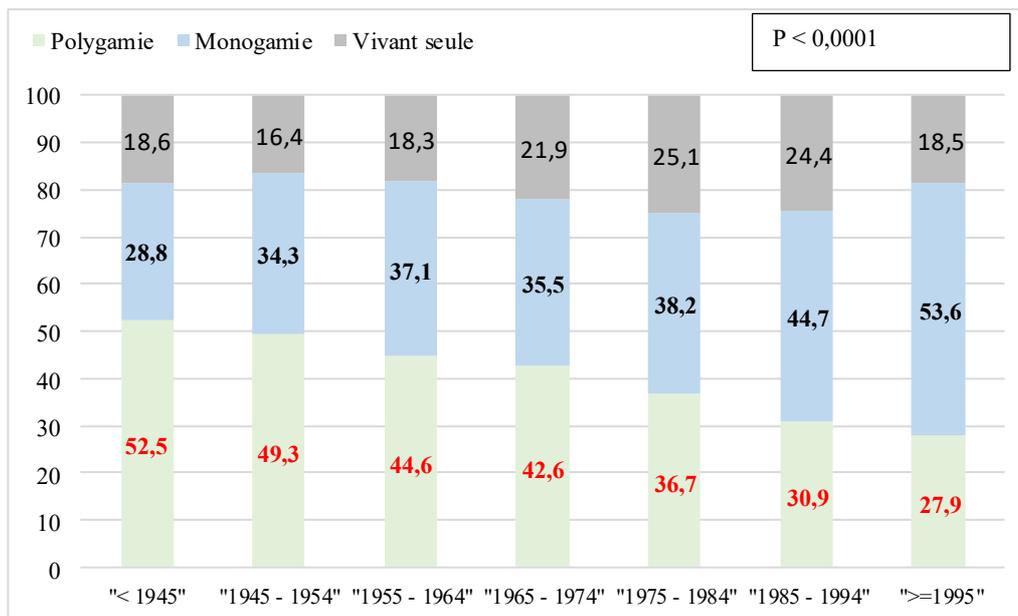


Figure 32 : Répartition des femmes selon l'année de naissance et le régime matrimonial.
Vivant seule : Célibataire, divorcée, veuve.

❖ Utilisation de méthode contraceptive :

Dans cette étude, environ 3 femmes sur 10 ont déclaré avoir utilisé au moins une fois une méthode contraceptive au cours de la vie (Figure n°33).

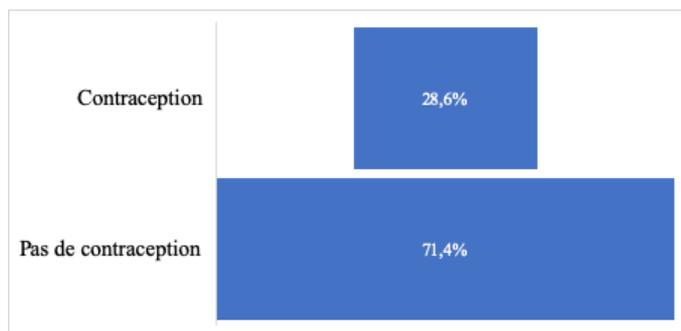


Figure 33 : Répartition des femmes selon l'utilisation d'une méthode contraceptive.

5.3. Dépistage du cancer du col utérin:

5.3.1. Nombre annuel de femmes dépistées :

De 2010 à 2012, le nombre annuel de femmes dépistées pour le cancer du col utérin était inférieur à 1000 femmes. Entre 2013 à 2015, ce nombre a presque doublé jusqu'à atteindre 2053 femmes dépistées en 2015. Toutefois, le plus grand nombre de dépistage a été enregistré au cours des années 2016 et 2017 avec respectivement 7197 et 9726 femmes dépistées (Figure n°34).

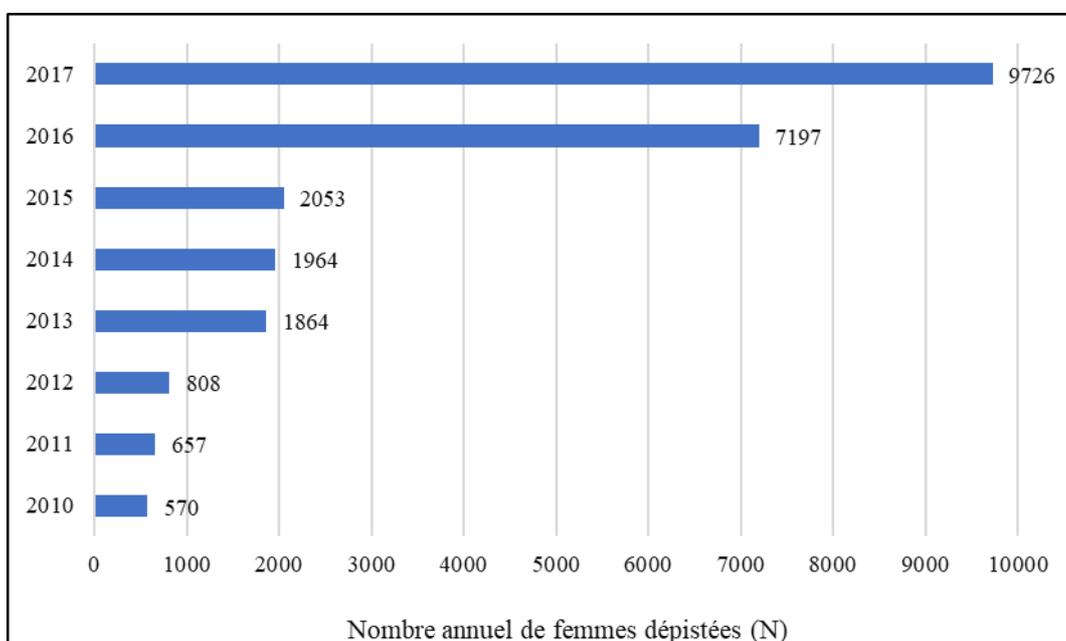


Figure 34 : Fréquence des femmes dépistées par an.

5.3.2. Dépistage par IVA/IVL :

Les résultats des tests visuels sont présentés dans les Tableaux n° XV et XVI. La prévalence de test IVA positif était de 4,5% (1107/24660) et celle d'IVL positif était de 5,1% (1256/24660). Les cas de suspicion de cas ont 0,7% pour chacun des tests visuels utilisés.

Tableau XV: Résultats du test IVA.

	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Négatif	23653	95,2
Positif	1107	4,1
Suspicion du cancer	164	0,7
Total	24824	100

*20 valeurs manquantes.

Tableau XVI: Résultats du test IVL.

	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Négatif	23404	94,2
Positif	1256	5,1
Suspicion du cancer	164	0,7
Total	24824	100

*20 valeurs manquantes.

5.3.3. Anatomie pathologique :

La prévalence des lésions précancéreuses confirmées par l'histologie était de 2,6% et celle des lésions cancéreuses de 0,9% (Tableau n° XVII).

Tableau XVII: Résultats histologiques.

Diagnostic histologique	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Normal/Lésions bénignes	23986	96,5%
Atypique/CIN1/Infection à HPV	415	1,7%
CIN2	163	0,6%
CIN3	42	0,2%
Carcinome épidermoïde	214	0,8%
Adénocarcinome	22	0,1%
Total	24842	100%

*2 valeurs manquantes.

5.3.4. Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon le mode d'admission :

Il n'y avait pas de différence significative de la répartition des lésions précancéreuses et cancéreuses selon le mode d'admission, $P > 0,05$ (Figure n°35).

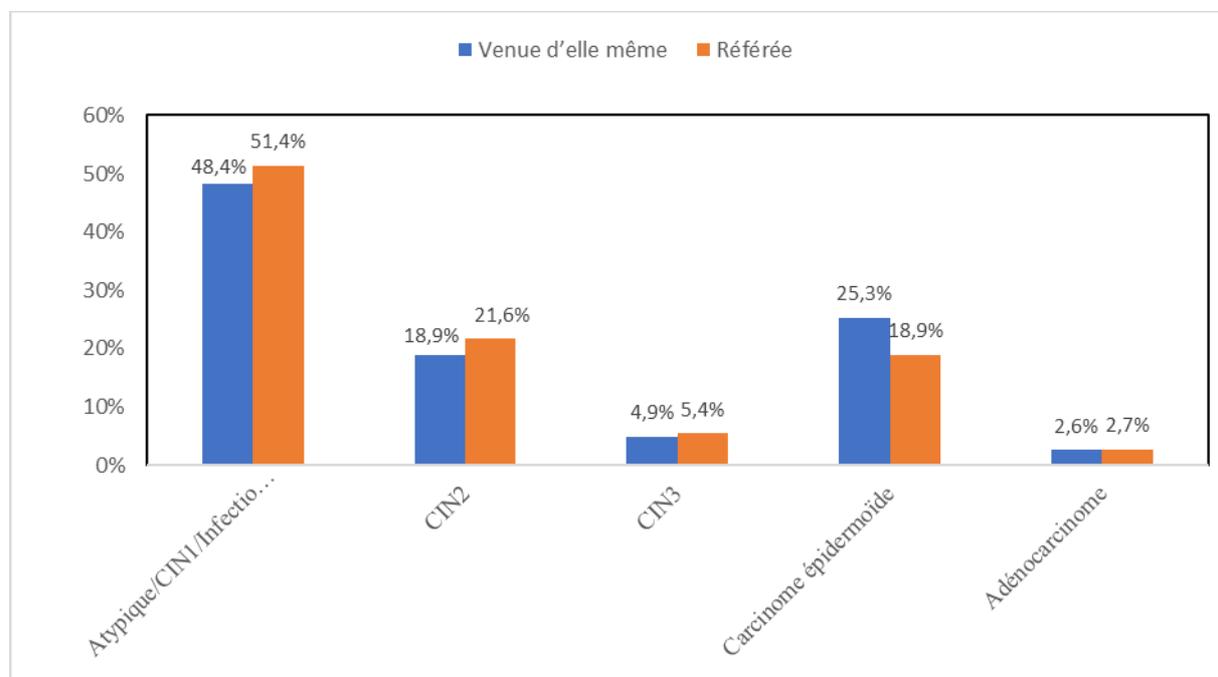


Figure 35 : Répartition des lésions selon le mode d'admission

5.3.5. Âge moyen selon le type de lésion.

Nous remarquons que les femmes plus jeunes sont plus susceptibles d'avoir des lésions précancéreuses, tandis que les femmes plus âgées ont tendance à avoir des lésions cancéreuses. L'âge moyen de survenue d'un type donné de lésion augmente avec la sévérité de la lésion. Il y a environ 13 ans entre la survenue de la CIN1 et la survenue du cancer invasif. (Figure n°36).

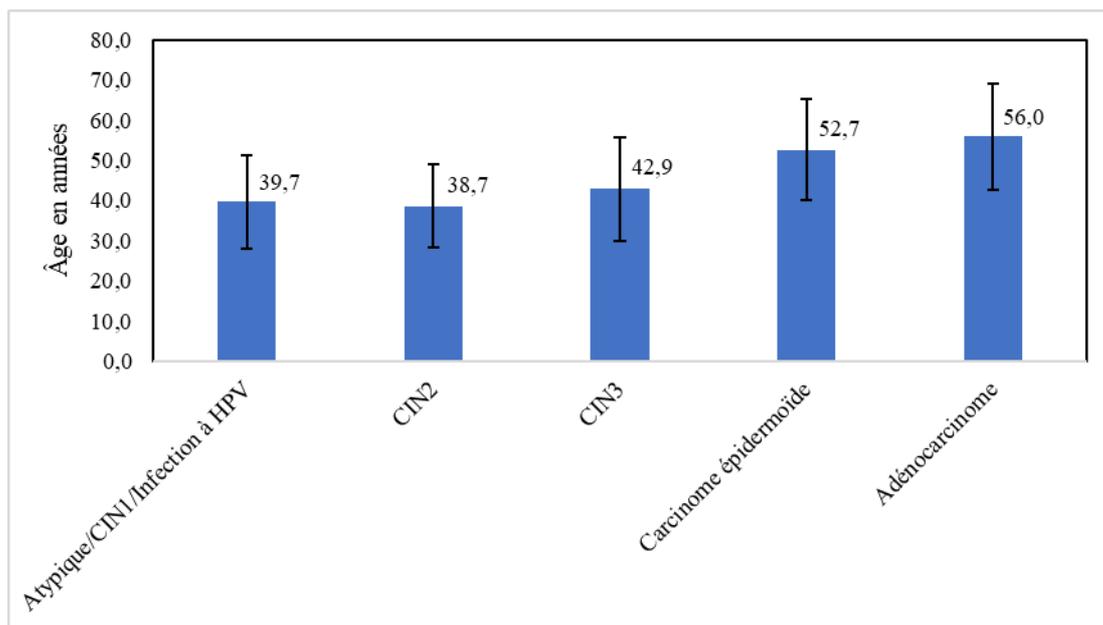


Figure 36 : Âge moyen des femmes selon le type de lésion.

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

Sur la Figure n°37, nous observons que la prévalence des lésions cancéreuses augmente avec l'âge ; tandis que celle des lésions précancéreuses diminue. En effet, parmi les 236 cas de cancer, 156 cas (63,5%) étaient observés chez les femmes de 50 ans et plus. Cette tendance était statistiquement significative selon le test Khi-Carré de Pearson ($P < 0,0001$).

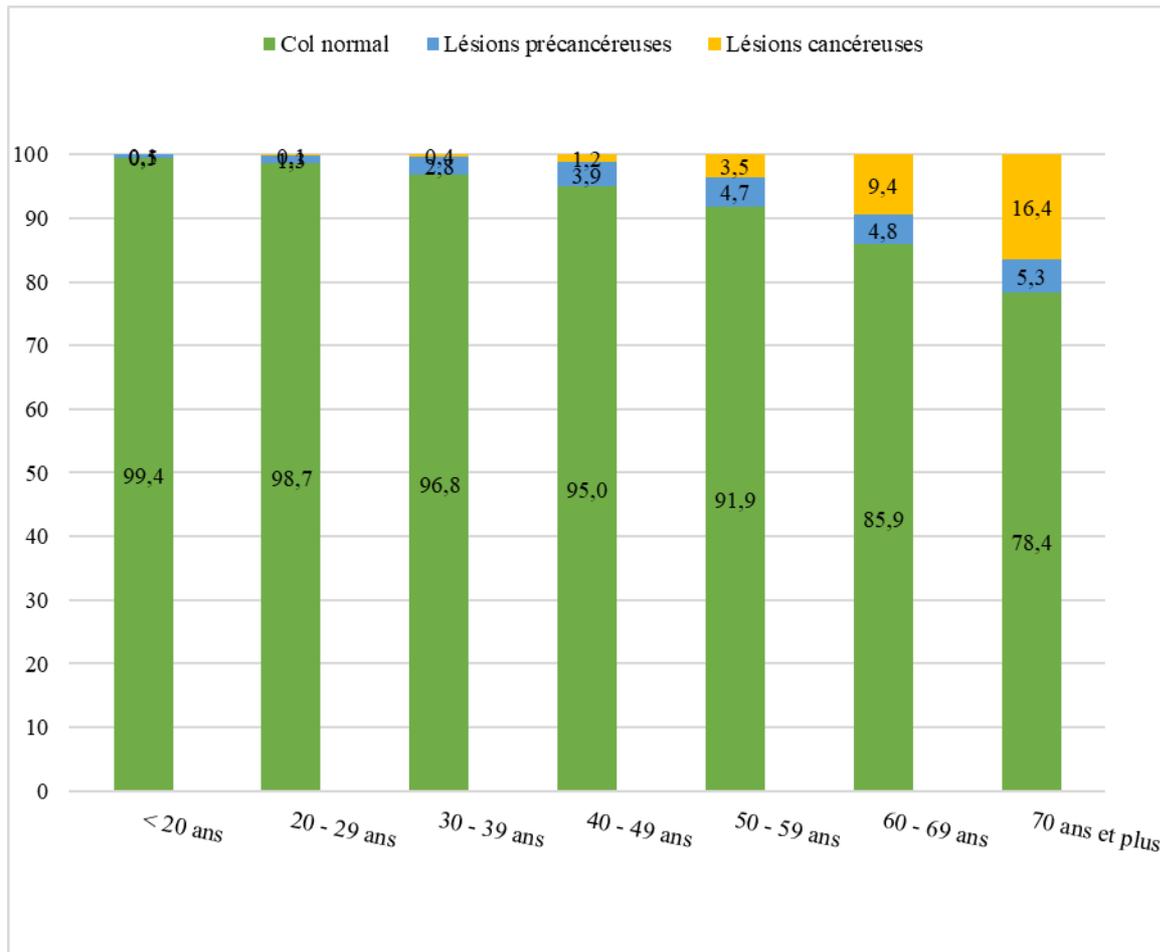


Figure 37 : Prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon l'âge.

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

Nous observons sur la Figure n°38 une augmentation exponentielle de la fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses avec l'augmentation de la gestité.

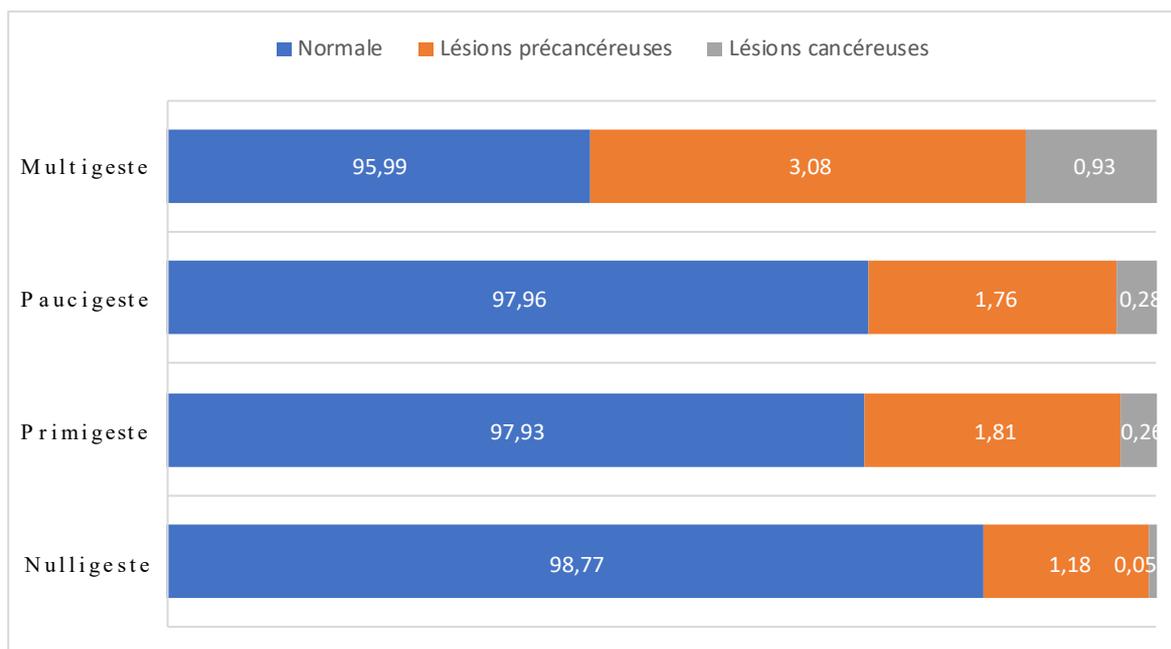


Figure 38 : Fréquence des lésions précancéreuses et cancéreuses selon la gestité.

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

Notre analyse de régression logistique montre que l'âge était fortement associé au risque de lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Le risque de ces lésions était multiplié par 34,61 fois chez les femmes âgées de 70 ans et plus lorsqu'on les compare aux femmes âgées de moins de 20 ans (Tableau n° XVIII). Par ailleurs, la grande multigestité était également associée à un risque accru des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin par rapport au nulligeste (ORa = 2,14 ; IC à 95% : 1,37 – 3,36).

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

Variables mesurées	OR_a	IC 95%	
Âge en année			
< 20 ans	1,00	-	
20 – 29 ans	2,45	1,27	4,74
30 – 39 ans	5,35	2,78	10,33
40 – 49 ans	7,76	3,99	15,10
50 – 59 ans	12,09	6,17	23,69
60 -69 ans	20,70	10,27	41,72
70 ans et plus	34,61	16,30	73,52
Gestité			
Nulligeste	1,00	-	
Primigeste	1,71	1,07	2,73
Paucigeste	1,24	0,79	1,93
Multigeste	1,60	1,03	2,49
Grande multigeste	2,14	1,37	3,36
Régime matrimonial			
Monogamie	1,00	-	
Polygamie	1,03	0,89	1,20
Vivant seule	0,48	0,38	0,61
Utilisation de méthode contraception			
Oui	0,92	0,79	1,08
Non	1,00	-	

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

Au cours de cette étude, les femmes ne présentant pas de lésions ont été rassurées et conseillées de refaire le dépistage du cancer du col utérin un an plus tard. Parmi celles ayant des lésions, 37,0% ont été rassurées et conseillées de refaire le dépistage un an plus tard (Tableau n° XIX). Le traitement le plus fréquemment utilisé était la RAD, suivi de la cryothérapie et la radio-chimiothérapie avec une proportion de 19,9%, 15,1% et 10,7% respectivement.

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

Traitements effectués	Effectifs (N)*	Fréquence (%)
Rassurée/conseillée/	262	32,7
Cryothérapie	121	15,1
RAD	159	19,9
Électrocautérisation	42	5,2
Orienté vers Gabriel Touré	40	5,0
Hystérectomie	27	3,4
Wertheim	19	2,4
Radio-chimiothérapie	86	10,7
Soins médicaux simples	45	5,6
Total	801	100

❖ Prise en charge selon le mode d'admission :

Les traitements les plus fréquemment utilisés chez les femmes référées étaient la cryothérapie et la RAD. Des résultats similaires étaient observés chez les femmes venues d'elles-mêmes pour le dépistage.

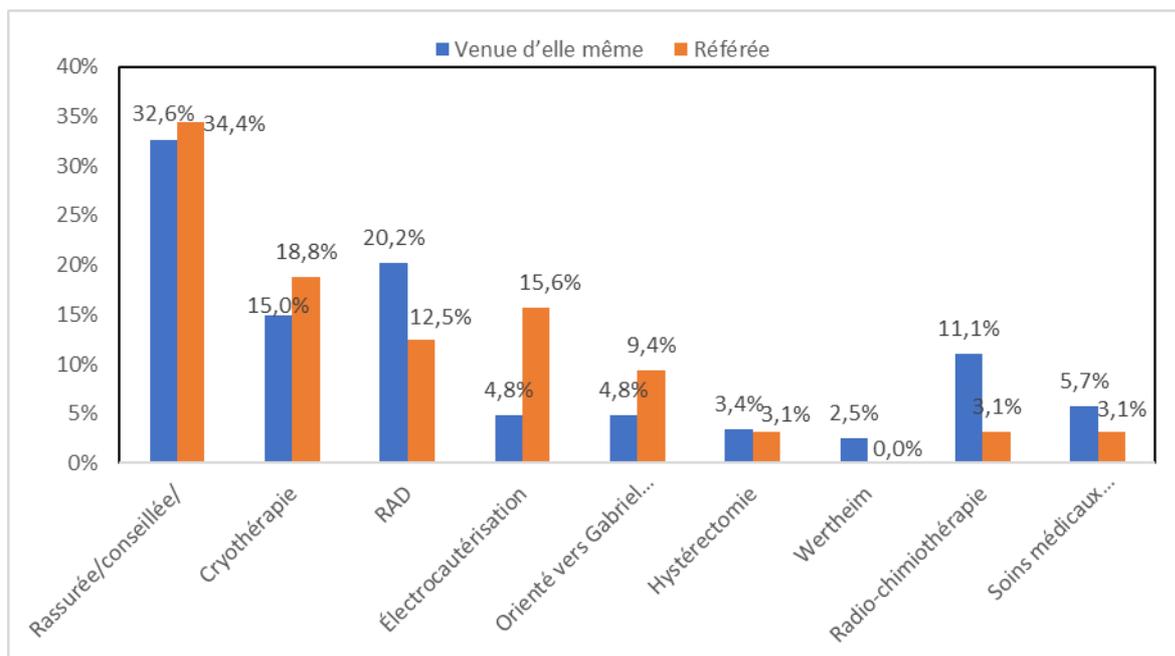


Figure 39 : Répartition des traitements selon le mode d'admission.

❖ Traitement réalisé selon le type de lésion :

La majorité des femmes ayant une lésion CIN ont été rassurées et conseillées de refaire le dépistage un an plus tard. Une proportion des CIN 1 a été traitée par cryothérapie. Les CIN2 et CIN3 ont été préférentiellement traitées par RAD. La majorité des cas de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome ont été traités par radio-chimiothérapie, tandis qu'une faible proportion de ces cas ont simplement bénéficié des soins médicaux simple, Figure n°40.

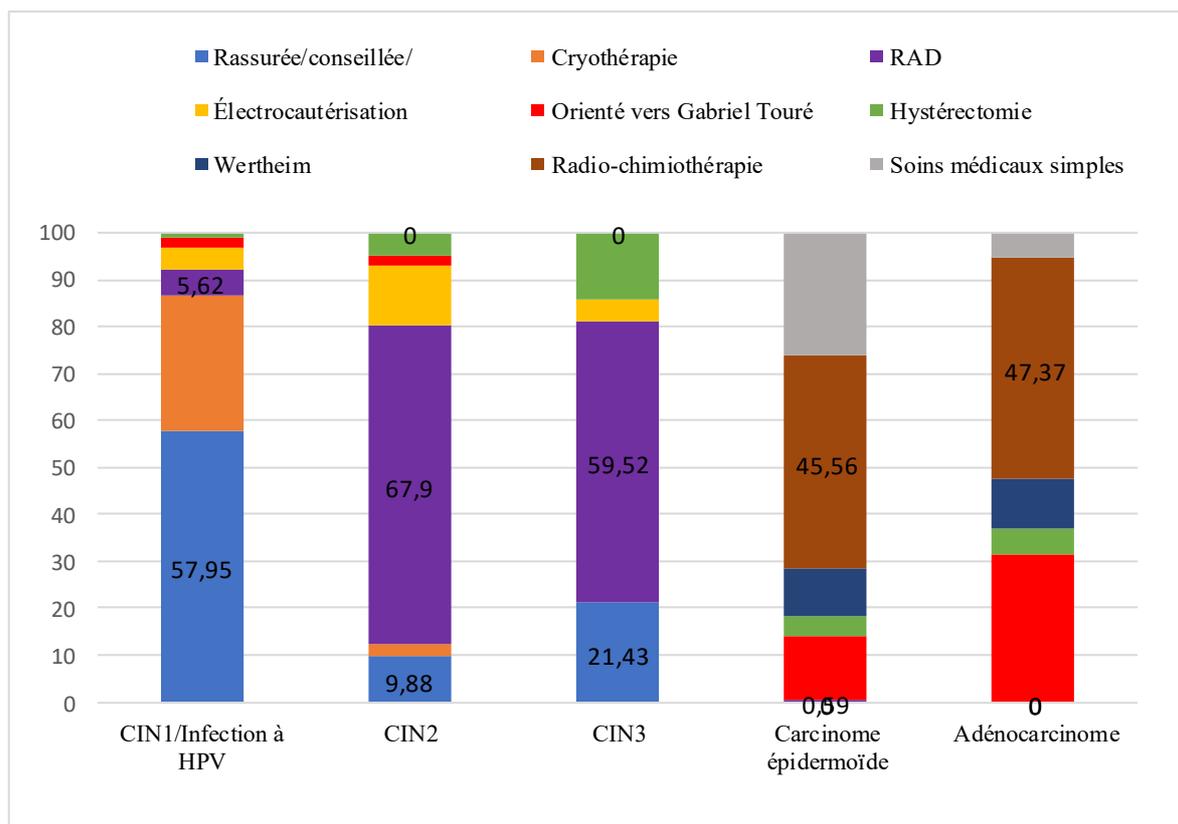


Figure 40 : Traitement réalisé selon le type de lésions.

5.4. Couverture en dépistage du cancer du col utérin :

Le nombre total de femmes dépistées dans la commune V était de 42 492 et le nombre de femmes de 15 ans et plus était de 157 635. La couverture globale estimée en dépistage du cancer du col était de 26,9%. Cependant, nous avons noté une grande variabilité entre les couvertures des aires de santé. En effet, 3 aires de santé sur 7 avaient une couverture en dépistage supérieure ou égale à 60% ; deux aires de santé avaient une couverture de moins de 15% (Tableau n° XX).

Tableau XX: Couverture par aire de santé.

Aires de santé	Nombre de femmes dépistées	Nombre total de femmes	Couverture (%)
ASACOGA	4024	17413	39,5%
ASACOSAB	7498	21079	60,8%
ASACO-KALABAN	12239	17413	120,2%
ASACO- DAOUDABOUGOU	8736	20163	74,1%
ASACO-TOQUA	2441	32993	12,7%
ASACOMBADJI	6000	41242	24,9%
PMI de BADALA	1553	24474	10,9%

❖ Couverture en dépistage selon les tranches d'âge

La couverture en dépistage était supérieure à 35 % chez les tranches d'âge de 25 – 49 ans. Elle était de 31,9% et de 23,1% chez les femmes 50 – 54 ans et 55 – 59 ans respectivement. La couverture en dépistage était inférieure à 15% chez les 60 ans et plus (Figure n°41).

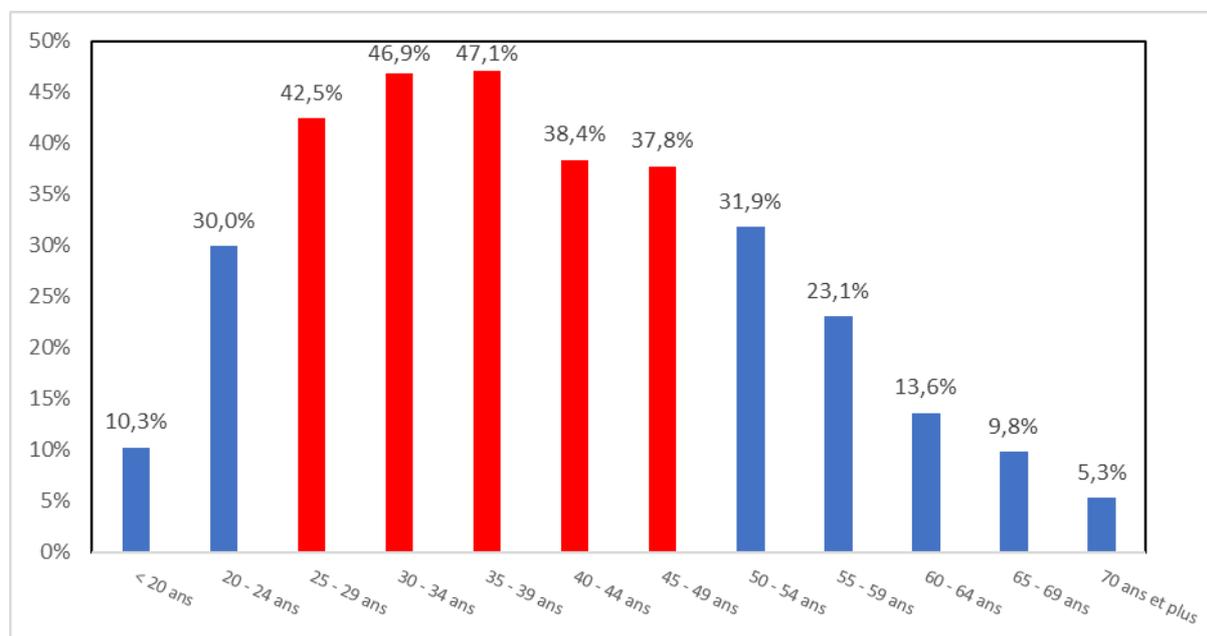


Figure 41 : Couverture par tranche d'âge.

6. DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude transversale sur les données du dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes provenant de la commune V du District de Bamako pour la période du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2017. Nos résultats montrent une forte adhésion au dépistage du cancer du col utérin des femmes âgées de 25 – 49 ans et une prévalence faible des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Nous avons observé un âge moyen de 50 ans au moment du diagnostic du cancer du col utérin; et les principaux facteurs de risque étaient l'âge et la gestité.

Dans notre étude, nous avons observé une bonne adhésion des âges cibles au dépistage dont l'âge recommandé est entre 30 – 50 ans. En effet, la couverture dans ce groupe d'âge était supérieure à 35%. Cependant, nous avons observé une sous représentativité des femmes de 50 ans et plus; qui est la tranche d'âge la plus touchée par les lésions cancéreuses du col utérin. Des taux de faible couverture en dépistage dans ce groupe d'âge ont également été rapportés dans d'autres études [227-229]. Ces résultats peuvent s'expliquer en partie par le manque de sensibilisation et de connaissance sur le cancer du col utérin chez les femmes en général et particulièrement chez les femmes âgées. De nombreuses études réalisées dans différents pays ont évalué l'impact des connaissances sur le dépistage du cancer du col utérin. Au Nigéria, la moitié des femmes interrogées sur leurs habitudes de dépistage invoquaient le manque de connaissances comme une raison importante pour laquelle elles n'avaient pas été dépistées [230]. Seules 31% des femmes participant à une étude dans le nord de l'Éthiopie connaissaient le cancer du col utérin et la nécessité d'un dépistage [231]. Le manque de sensibilisation au dépistage a également été cité comme un obstacle important au dépistage dans les études menées dans la région de

Killimandjaro en Tanzanie, au Botswana et dans le sud-est du Nigéria [232-234].

La prévalence des anomalies cervicales détectées par l'IVA était de 4,5% et celles détectées par l'IVL de 5,1%. Des résultats similaires ont été rapportés dans la littérature africaine où la valeur de la prévalence des anomalies cervicales oscillait entre 4,2% - 8,7% (Tableau n° XXI). D'autres études réalisées dans six pays auprès de 19 579 femmes dépistées pour le cancer du col ont rapporté une prévalence de 10,1% des cas positifs à l'IVA et 1,7% des cas présentaient une suspicion cancer [235]. Dans une étude réalisée dans le nord de la Thaïlande, le taux de test positif à l'IVA était de 13,3% chez près de 6 000 femmes, ce qui est nettement supérieur à la prévalence des anomalies cervicales détectées dans notre étude [14].

Par ailleurs, la prévalence des lésions précancéreuses confirmées par l'histologie était de 2,5% et celle des lésions cancéreuses de 0,9%. Cette prévalence était plus faible comparée à celle rapportée au Nigéria où la prévalence des lésions précancéreuses était de 4,8% [236]. Dans une autre étude réalisée au Nigéria, la prévalence des lésions précancéreuses était de 7,7% [237]. La différence de prévalence observée entre les continents et pays du monde est probablement due à l'efficacité des politiques de dépistage du cancer du col utérin et à d'autres mesures préventives préconisées dans les pays développés, par rapport aux pays en développement.

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

Auteurs, Année, Pays	Type d'étude, Population et technique de dépistage	Prévalence des lésion pré cancéreuses ou anomalies cellulaires	Prévalence des lésions cancéreuses ou suspicion de cancer
P Sonfack 2008 Mali	Étude descriptive transversale portant sur 333 femmes âgées de 15 à 90 ans Technique de dépistage : cytologie	8,7%	5,1%
F.T Millogo, 2002, Burkina Faso	Étude transversale chez les femmes volontaires âgées de 25 à 59 ans, Technique de dépistage : IVA, IVL	4,2%	2,5%
A.K Konaté 2015 Mali	Étude retro prospective, descriptive et transversale chez 237 femmes Technique de dépistage :IVA et IVL	7%	14%
Sandjong et al 2012 Cameroun	Étude prospective, descriptive chez 1248 femmes âgées de 20 à 85ans Technique : IVA-IVL, colposcopie	4,72%	0,16%
Adekunle OO et al. 2010 [236] Nigéria	Étude rétrospective chez 270 patientes âgées de 15 à 61 ans	4,8%	

L'âge moyen au moment du diagnostic de la CIN3 était de 42 ans et celui au moment du diagnostic du carcinome épidermoïde était de 52 ans. Ainsi, la prévalence des lésions précancéreuses diminue avec l'âge, tandis que celle des lésions cancéreuses augmente avec l'âge. Ainsi, il n'est pas étonnant que l'âge soit le principal facteur de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses dans notre étude. Toutefois, dans notre étude, l'âge moyen du cancer épidermoïde au moment du diagnostic est relativement plus faible que celui rapporté dans la littérature où cette valeur oscille entre 48 ans et 57,8 [238]. Ce jeune âge dans

notre contexte peut s'expliquer en partie par l'âge précoce du 1^{er} mariage au Mali. De plus, il y avait 13 ans entre l'âge au moment du diagnostic des CIN 1 et celui des cas de cancer. Avec un programme de dépistage efficace, ces cas de cancer pouvaient être évités.

Nous avons également observé une association statistique entre le nombre de grossesse (gestité) et le risque de lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. La relation entre la gestité et le cancer du col de l'utérin est moins claire dans la littérature, mais elle peut s'expliquer à travers la parité qui l'élément le plus étudié. Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer le risque accru de lésions précancéreuses ou cancéreuses du col utérin en relation avec la grossesse et l'accouchement, par exemple l'augmentation du taux d'hormones et l'altération de la réponse immunitaire [239]. De plus, il a été démontré que la zone de transformation restait plus longtemps sur l'exocol chez les femmes multipares et facilitait ainsi l'exposition directe au HPV et aux cofacteurs potentiels [240].

Aucune association significative n'a été observée entre le statut matrimonial, en particulier la polygamie et la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus dans notre étude. Or, Bayo et al., avaient rapporté une prévalence élevée des lésions précancéreuses et cancéreuses chez vivant dans un régime polygamie [241]. La divergence entre nos résultats et ceux de la littérature peut s'expliquer en partie par le biais de désirabilité social. En effet, le statut matrimonial reste un sujet sensible en particulier chez les femmes célibataires et les femmes vivant dans un régime de polygamie. Il est donc possible que cette variable ait été mal mesurée puisque les informations étaient auto-rapportées par la femme.

Par ailleurs, aucune association entre l'utilisation d'une méthode contraceptive et la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses n'a été observée dans notre étude. Des résultats contradictoires sont rapportés dans la

littérature sur le lien probable entre la contraception et le risque de survenue des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. En effet, dans une revue systématique de la littérature, 12 études (dont 5 ayant une bonne méthodologie ; 4 ayant une méthodologie passable et 4 ayant une méthodologie médiocre) ont évalué l'association entre l'utilisation de contraceptifs oraux et l'incidence du cancer du col de l'utérus, dont 2 articles du CIRC représentant des populations distinctes [242]. Seulement 3 études ont évalué l'association entre l'utilisation de contraceptifs oraux et le cancer du col de l'utérus chez les femmes positives pour l'HPV [242]. Ainsi, l'utilisation antérieure de contraceptifs oraux était associée à une augmentation statistiquement non significative du risque du cancer invasif du col utérin (OR, 1,29; IC, 0,88 – 1,91) et du cancer in situ (OR, 2,54; IC, 0,95 – 6,78). Cependant, la durée d'utilisation était significativement associée à l'incidence du cancer, de sorte que les femmes positives pour l'HPV qui utilisaient des contraceptifs oraux pendant 5 à 9 ans (OR, 2,82; IC, 1,46-5,42) et 10 ans (OR, 4,03; IC, 2,09– 8,02) avaient une augmentation significative du risque de cancers du col de l'utérus par rapport aux non-utilisatrices [242]. Dans une autre étude réalisée au Pérou avec une méthodologie passable, les femmes positives pour l'HPV qui avaient déjà utilisé des contraceptifs oraux présentaient un risque élevé de cancer du col de l'utérus par rapport aux femmes qui n'avaient jamais utilisé de contraceptifs oraux (OR, 2,7; IC, 0,90 à 8,4), mais l'association n'était pas statistiquement significative. Les autres de cette revue ont conclu que la force de la preuve sur l'effet d'utilisation de la contraception sur l'incidence du cancer du col utérin chez les femmes positives au HPV était insuffisante [242]. Dans notre, nous n'avons ni mesuré la durée d'utilisation des contraceptifs, ni le type de contraceptif utilisé. Tous ces éléments permettent d'expliquer nos résultats en lien avec ceux rapportés dans littérature.

Conclusion :

Les femmes d'au moins 55 ans étaient les moins représentées (5,7%), nous en déduisons donc qu'il est nécessaire de donner la priorité aux efforts de sensibilisation du dépistage du cancer du col utérin auprès des femmes âgées afin que les cas de cancer puissent être détectés précocement. Des programmes de lutte contre le mariage précoce sont nécessaires afin de réduire le risque d'acquisition du HPV dès le jeune âge. Des méthodes de sensibilisation adaptées aux hommes sont aussi nécessaires afin qu'ils puissent non seulement connaître le cancer du col de l'utérus, mais aussi les comportements à risque à éviter pour leurs femmes ne soient pas plus susceptibles d'être infectées par l'HPV. Des études supplémentaires sont également nécessaires pour évaluer l'utilisation des méthodes contraceptives et la survenue du cancer du col utérin dans notre contexte. Enfin, la prévention secondaire reste la méthode la plus faible dans la réduction de l'incidence et la mortalité due par cancer du col utérin dans notre contexte. L'ensemble des parties prenantes incluant les femmes doivent être impliqué afin que nous puissions être aux rendez-vous des objectifs du développement durable.

7. RECOMMANDATIONS

1. Aux autorités politiques et sanitaires :

- Mettre en place un bon programme de dépistage du cancer du col de l'utérus pouvant être étendu à l'ensemble du pays.
- Introduire dans le curricula de formation des étudiants de médecine, des sages-femmes, des infirmiers et infirmières, l'enseignement de la technique du dépistage des lésions précancéreuses du col utérin basé sur l'IVA et l'IVL.
- La création d'unités d'oncologie au sein des CHU.
- La formation des gynécologues en colposcopie et au principe du dépistage basé sur l'IVA et l'IVL.
- Le développement d'une unité de colposcopie dans les services de gynéco-obstétrique des CHU.
- Intégrer la vaccination des filles vierges contre le virus à HPV dans le programme élargi de vaccination (PEV).
- Plaidoyer auprès des partenaires sanitaires en vue d'obtenir des matériels adéquats pour la prise en charge du cancer (radio-chimiothérapie, etc.).

2. Aux organisations non gouvernementales (ONG) et aux associations de lutte contre le cancer :

- Appuyer les prestataires de santé dans les activités de dépistage (sensibilisation, mobilisation de la population et organiser de temps en temps des campagnes de dépistage).

3. Aux prestataires de santé :

- Se faire former périodiquement à la pratique du dépistage du cancer du col et au traitement des lésions précancéreuses.
- Faire le dépistage systématique du cancer du col utérin chez toutes les femmes ayant des rapports sexuels réguliers en profitant des consultations

dans les centres de planning familial et dans les services de gynécologie et d'obstétrique, lors des bilans pré et postnataux par exemple.

- Intégrer le dépistage dans le paquet minimum d'activité des services de soins.
- La complétude des fiches de dépistage et la tenue correcte des supports

4. Aux femmes :

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

8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Arbyn M, Raifu AO, Autier P, et al. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol.* 2007;18(10):1708-15.
2. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32 Suppl 1:S16-24.
3. Basu PS, Sankaranarayanan R, Mandal R, et al. Visual inspection with acetic acid and cytology in the early detection of cervical neoplasia in Kolkata, India. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(5):626-32.
4. Belinson JL, Pretorius RG, Zhang WH, et al. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):441-4.
5. Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, et al. Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6627):975-8.
6. Chelmow D, Waxman A, Cain JM, et al. The evolution of cervical screening and the specialty of obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol.* 2012;119(4):695-9.
7. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/71-7.
8. Smith J, Parkin DM. Evaluation and monitoring of cancer screening.: Brussels-Luxemburg: European commission,; 2000.
9. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ.* 2001;79(10):954-62.
10. Hakama M. Screening for cervical cancer: experience of the Nordic countries. 1997.
11. Irwin KL, Oberle MW, Rosero-Bixby L. Screening practices for cervical and breast cancer in Costa Rica. *Bull Pan Am Health Organ.* 1991;25(1):16-26.
12. Lazcano-Ponce EC, de Ruiz PA, Lopez-Carrillo L, et al. Quality control study on negative gynecological cytology in Mexico. *Diagn Cytopathol.* 1994;10(1):10-4.
13. Sankaranarayanan R, Pisani. aP. "Prevention Measures in the Third World: Are They Practical?" In *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention.*, Ltd. OBS, editor 1997.
14. Chumworathayi B, Limpaphayom K, Srisupundit S, et al. VIA and cryotherapy: doing what's best. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(8):1333-9.

15. Denny L, Kuhn L, Pollack A, et al. Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance. *Cancer*. 2002;94(6):1699-707.
16. Sankaranarayanan R, Wesley R, Thara S, et al. Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India. *Int J Cancer*. 2003;106(3):404-8.
17. Gaffikin L, Lauterbach M, Blumenthal PD. Performance of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: a qualitative summary of evidence to date. *Obstet Gynecol Surv*. 2003;58(8):543-50.
18. Sauvaget C, Fayette JM, Muwonge R, et al. Accuracy of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):14-24.
19. Burghardt E, Ostor AG. Site and origin of squamous cervical cancer: a histomorphologic study. *Obstet Gynecol*. 1983;62(1):117-27.
20. Giannini SL, Hubert P, Doyen J, et al. Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells: implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Int J Cancer*. 2002;97(5):654-9.
21. Remoue F, Jacobs N, Miot V, et al. High intraepithelial expression of estrogen and progesterone receptors in the transformation zone of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(6):1660-5.
22. McNairn AJ, Guasch G. Epithelial transition zones: merging microenvironments, niches, and cellular transformation. *Eur J Dermatol*. 2011;21 Suppl 2:21-8.
23. Martens JE, Smedts FM, Ploeger D, et al. Distribution pattern and marker profile show two subpopulations of reserve cells in the endocervical canal. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28(4):381-8.
24. Moll R, Levy R, Czernobilsky B, et al. Cytokeratins of normal epithelia and some neoplasms of the female genital tract. *Lab Invest*. 1983;49(5):599-610.
25. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
26. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2011;378(9801):1461-84.
27. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2675-86.
28. Parkin DM, Almonte M, Bruni L, et al. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the latin america and Caribbean region. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 11:L1-15.

29. Singh GK. Rural-urban trends and patterns in cervical cancer mortality, incidence, stage, and survival in the United States, 1950-2008. *J Community Health*. 2012;37(1):217-23.
30. Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, et al. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet*. 2012;380(9856):1840-50.
31. Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol*. 2006;16(2):83-97.
32. Moodley M, Moodley J, Chetty R, et al. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(2):103-10.
33. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins (Received April 2, 2007/Revised May 9, 2007/Accepted May 14, 2007/Online publication July 23, 2007). *Virology*. 2007;98:40-5.
34. Wilson VG, West M, Woytek K, et al. Papillomavirus E1 proteins: form, function, and features. *Virus Genes*. 2002;24(3):275-90.
35. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68(2):362-72.
36. Demeret C, Garcia-Carranca A, Thierry F. Transcription-independent triggering of the extrinsic pathway of apoptosis by human papillomavirus 18 E2 protein. *Oncogene*. 2003;22(2):168-75.
37. Fang L, Budgeon LR, Doorbar J, et al. The human papillomavirus type 11 E1/E4 protein is not essential for viral genome amplification. *Virology*. 2006;351(2):271-9.
38. Raj K, Berguerand S, Southern S, et al. E1 empty set E4 protein of human papillomavirus type 16 associates with mitochondria. *J Virol*. 2004;78(13):7199-207.
39. Krawczyk E, Supryniewicz FA, Liu X, et al. Koilocytosis: a cooperative interaction between the human papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. *Am J Pathol*. 2008;173(3):682-8.
40. Zhou J, Frazer IP. Papovaviridae: capsid structure and capsid protein function. Lacey C, editor 1996.
41. Massimi P, Shai A, Lambert P, et al. HPV E6 degradation of p53 and PDZ containing substrates in an E6AP null background. *Oncogene*. 2008;27(12):1800-4.
42. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science*. 1990;248(4951):76-9.
43. Thomas J, Laimins L, Ruesch M. Perturbation of cell cycle control by E6 and E7 oncoproteins of human papillomaviruses. *Papillomavirus Rep* 1998;9:59-64.

44. Filippova M, Parkhurst L, Duerksen-Hughes PJ. The human papillomavirus 16 E6 protein binds to Fas-associated death domain and protects cells from Fas-triggered apoptosis. *J Biol Chem.* 2004;279(24):25729-44.
45. Veldman T, Liu X, Yuan H, et al. Human papillomavirus E6 and Myc proteins associate in vivo and bind to and cooperatively activate the telomerase reverse transcriptase promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(14):8211-6.
46. Jones DL, Alani RM, Munger K. The human papillomavirus E7 oncoprotein can uncouple cellular differentiation and proliferation in human keratinocytes by abrogating p21Cip1-mediated inhibition of cdk2. *Genes Dev.* 1997;11(16):2101-11.
47. Zerfass-Thome K, Zwerschke W, Mannhardt B, et al. Inactivation of the cdk inhibitor p27KIP1 by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein. *Oncogene.* 1996;13(11):2323-30.
48. Klaes R, Benner A, Friedrich T, et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(11):1389-99.
49. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer.* 2001;92(2):276-84.
50. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(1):76-115.
51. Duensing S, Lee LY, Duensing A, et al. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic instability by uncoupling centrosome duplication from the cell division cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(18):10002-7.
52. Duensing S, Munger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer.* 2004;109(2):157-62.
53. Gray LJ, Bjelogrić P, Appleyard VC, et al. Selective induction of apoptosis by leptomycin B in keratinocytes expressing HPV oncogenes. *Int J Cancer.* 2007;120(11):2317-24.
54. Winder DM, Pett MR, Foster N, et al. An increase in DNA double-strand breaks, induced by Ku70 depletion, is associated with human papillomavirus 16 episome loss and de novo viral integration events. *J Pathol.* 2007;213(1):27-34.
55. Woodman C, Collins S, Young L. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:11-22.

56. Hiller T, Poppelreuther S, Stubenrauch F, et al. Comparative analysis of 19 genital human papillomavirus types with regard to p53 degradation, immortalization, phylogeny, and epidemiologic risk classification. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(7):1262-7.
57. Munger K, Werness BA, Dyson N, et al. Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *EMBO J.* 1989;8(13):4099-105.
58. Bosch FX, Castellsague X, Munoz N, et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(15):1060-7.
59. Buckley JD, Harris RW, Doll R, et al. Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. *Lancet.* 1981;2(8254):1010-5.
60. Pridan H, Lilienfeld AM. Carcinoma of the cervix in Jewish women in Israel, 1960-67. An epidemiological study. *Isr J Med Sci.* 1971;7(12):1465-70.
61. Munoz N, Castellsague X, Bosch FX, et al. Difficulty in elucidating the male role in cervical cancer in Colombia, a high-risk area for the disease. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(15):1068-75.
62. Bosch FX, de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers.* 2007;23(4):213-27.
63. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/1-10.
64. Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1987;79(1):23-30.
65. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9364):1159-67.
66. Smith J, Herrero R, Erles K, et al. Adeno-associated virus seropositivity and HPV-induced cervical cancer in Spain and Colombia. *Int J Cancer.* 2001;94(4):520-6.
67. Cancer. ICoESoC. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006;119(5):1108-24.
68. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359(9312):1093-101.
69. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(18):1406-14.

70. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(9):839-46.
71. IARC. monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy,. IARC; 2007.
72. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, et al. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol*. 2005;6(8):552-3.
73. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1085-92.
74. Smith JS, Bosetti C, Munoz N, et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer*. 2004;111(3):431-9.
75. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(21):1604-13.
76. Garcia-closas R, Castellsague X, Bosch FX, et al. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2002;117(4):629-37.
77. Berman JJ, Albores-Saavedra J, Bostwick D, et al. Precancer: a conceptual working definition -- results of a Consensus Conference. *Cancer Detect Prev*. 2006;30(5):387-94.
78. Williams J. On cancer of the uterus: being the Harveian Lectures for 1886.: ondon: H.K. Lewis;; 1888.
79. Cullen T. Cancer of the uterus.: NY: Appleton; 1900.
80. Papanicolaou GN. Diagnosis of pregnancy by cytologic criteria in catheterized urine. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1948;67(2):247-9.
81. Papanicolaou GN. Diagnostic value of exfoliated cells from cancerous tissues. *J Am Med Assoc*. 1946;131:372-8.
82. Papanicolaou GN. A general survey of the vaginal smear and its use in research and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1946;51:316-28.
83. Nelson JH, Jr., Masterson JG. Confirmatory Diagnostic Procedures and Definitive Treatment Following a Positive Cervical Smear. *CA Cancer J Clin*. 1964;14:46-58.
84. Papanicolaou GN. A survey of the actualities and potentialities of exfoliative cytology in cancer diagnosis. *Ann Intern Med*. 1949;31(4):661-74.
85. Buckley CH, Butler EB, Fox H. Cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol*. 1982;35(1):1-13.

86. International Committee on Histological Definitions. Cytol. A, editor 1962.
87. Burghardt E. Premalignant conditions of the cervix. *Clin Obstet Gynaecol.* 1976;3(2):257-94.
88. Koss LG. Dysplasia. A real concept or a misnomer? *Obstet Gynecol.* 1978;51(3):374-9.
89. Poulsen H, Taylor C, Sobin L. Histological typing of female genital tract tumours. International Histological Classification of Tumours. Geneva: World Health Organisation; 1975.
90. Fu YS, Reagan JW. Precursors of cervical cancer. *Cancer Surv.* 1983;2:359-82.
91. Fu YS, Reagan JW, Richart RM. Definition of precursors. *Gynecol Oncol.* 1981;12(2 Pt 2):S220-31.
92. Cocker J, Fox H, Langley FA. Consistency in the histological diagnosis of epithelial abnormalities of the cervix uteri. *J Clin Pathol.* 1968;21(1):67-70.
93. Kirkland J. Atypical epithelial changes in the uterine cervix. *J Clin Pathol.* 1963;16:150-4.
94. Govan AD, Haines RM, Langley FA, et al. The histology and cytology of changes in the epithelium of the cervix uteri. *J Clin Pathol.* 1969;22(4):383-95.
95. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu.* 1973;8:301-28.
96. Shingleton HM, Richart RM, Wiener J, et al. Human cervical intraepithelial neoplasia: fine structure of dysplasia and carcinoma in situ. *Cancer Res.* 1968;28(4):695-706.
97. Barron BA, Richart RM. A statistical model of the natural history of cervical carcinoma based on a prospective study of 557 cases. *J Natl Cancer Inst.* 1968;41(6):1343-53.
98. Richart RM. A theory of cervical carcinogenesis. *Obstet Gynecol Surv.* 1969;24(7 Pt 2):874-9.
99. Richart RM. A theory of cervical carcinogenesis. *Obstet Gynecol Surv.* 1969;24:874-9.
100. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):342-50.
101. zur Hausen H. Human papillomavirus & cervical cancer. *Indian J Med Res.* 2009;130(3):209.
102. zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl.* 2009;48(32):5798-808.
103. Zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why. *Virology.* 2009;392(1):1-10.

104. Robertson AJ, Anderson JM, Beck JS, et al. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol.* 1989;42(3):231-8.
105. Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, et al. Reporting cervical intraepithelial neoplasia (CIN): intra- and interpathologist variation and factors associated with disagreement. *Histopathology.* 1990;16(4):371-6.
106. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1990;75(1):131-3.
107. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287(16):2114-9.
108. Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, et al. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2003;7(3):154-67.
109. Crum CP. Symposium part 1: Should the Bethesda System terminology be used in diagnostic surgical pathology?: Point. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22(1):5-12.
110. Schneider V. Symposium part 2: Should the Bethesda System terminology be used in diagnostic surgical pathology?: Counterpoint. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22(1):13-7.
111. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1465-71.
112. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(3):205-42.
113. Darragh T, Colgan T, Cox J, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:1266-97.
114. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F55-70.
115. Stoler MH, Schiffman M, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study G. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001;285(11):1500-5.

116. Galgano MT, Castle PE, Stoler MH, et al. Can HPV-16 genotyping provide a benchmark for cervical biopsy specimen interpretation? *Am J Clin Pathol.* 2008;130(1):65-70.
117. Anderson MC, Brown CL, Buckley CH, et al. Current views on cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol.* 1991;44(12):969-78.
118. Heatley MK. How should we grade CIN? *Histopathology.* 2002;40(4):377-90.
119. McCluggage WG, Bharucha H, Caughley LM, et al. Interobserver variation in the reporting of cervical colposcopic biopsy specimens: comparison of grading systems. *J Clin Pathol.* 1996;49(10):833-5.
120. Jenkins D, Tay SK, McCance DJ, et al. Histological and immunocytochemical study of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with associated HPV 6 and HPV 16 infections. *J Clin Pathol.* 1986;39(11):1177-80.
121. Van Leeuwen AM, Pieters WJ, Hollema H, et al. Atypical mitotic figures and the mitotic index in cervical intraepithelial neoplasia. *Virchows Arch.* 1995;427(2):139-44.
122. Fadare O. Precancerous lesions of the Gynecologic Tract: Diagnostic and Molecular Genetic Pathology. 2016 SEse, editor: Springer; Edition; 2016. 318 p.
123. Ismail S, Fiander A. Grading cervical intraepithelial neoplasia. *Histopathology.* 2002;40:382-90.
124. Malpica A, Deavers M, Euscher E. Biopsy interpretation of the uterine cervix and corpus. . Philadelphia PLWW, editor2010.
125. Roteli-Martins CM, Alves VA, Santos RT, et al. Value of morphological criteria in diagnosing cervical HPV lesions confirmed by in situ hybridization and hybrid capture assay. *Pathol Res Pract.* 2001;197(10):677-82.
126. Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, et al. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer.* 2011;128(6):1354-62.
127. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, et al. WHO classification of tumours of the female reproductive organs. . Lyon:IARC press; ; 2014.
128. Brinck U, Jakob C, Bau O, et al. Papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of three cases and a review of its classification. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19(3):231-5.
129. Koenig C, Turnicky RP, Kankam CF, et al. Papillary squamotransitional cell carcinoma of the cervix: a report of 32 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(8):915-21.
130. Arbyn M, Benoy I, Simoens C, et al. Prevaccination distribution of human papillomavirus types in women attending at cervical cancer screening in Belgium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(1):321-30.

131. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, et al. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med.* 2009;13(4):648-59.
132. Simonella LM, Lewis H, Smith M, et al. Type-specific oncogenic human papillomavirus infection in high grade cervical disease in New Zealand. *BMC Infect Dis.* 2013;13:114.
133. Robertson JH, Woodend B, Elliott H. Cytological changes preceding cervical cancer. *J Clin Pathol.* 1994;47(3):278-9.
134. Quint W, Jenkins D, Molijn A, et al. One virus, one lesion--individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. *J Pathol.* 2012;227(1):62-71.
135. Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2012;119(11):1293-301.
136. Stoler MH. Human papillomavirus biology and cervical neoplasia: implications for diagnostic criteria and testing. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(8):935-9.
137. Dollard SC, Wilson JL, Demeter LM, et al. Production of human papillomavirus and modulation of the infectious program in epithelial raft cultures. *OFF. Genes Dev.* 1992;6(7):1131-42.
138. Demeter LM, Stoler MH, Sobel ME, et al. Expression of high-affinity laminin receptor mRNA correlates with cell proliferation rather than invasion in human papillomavirus-associated cervical neoplasms. *Cancer Res.* 1992;52(6):1561-7.
139. Demeter LM, Stoler MH, Broker TR, et al. Induction of proliferating cell nuclear antigen in differentiated keratinocytes of human papillomavirus-infected lesions. *Hum Pathol.* 1994;25(4):343-8.
140. Stoler MH. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19(1):16-28.
141. McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. *Pathology.* 2007;39(1):97-111.
142. Park KJ, Soslow RA. Current concepts in cervical pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(5):729-38.
143. O'Neill C, McCluggage W. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2006;13:8-15.
144. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(3):210-20.
145. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, et al. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(8):1077-87.

146. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, et al. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(3):395-406.
147. Keating JT, Cviko A, Riethdorf S, et al. Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(7):884-91.
148. Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res*. 2012;18(15):4154-62.
149. Sanati S, Huettner P, Ylagan LR. Role of ProExC: a novel immunoperoxidase marker in the evaluation of dysplastic squamous and glandular lesions in cervical specimens. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29(1):79-87.
150. Kelly D, Kincaid E, Fansler Z, et al. Detection of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions from cytologic samples using a novel immunocytochemical assay (ProEx C). *Cancer Detect Prev*. 2006;108:494-500.
151. Shi J, Liu H, Wilkerson M, et al. Evaluation of p16INK4a, minichromosome maintenance protein 2, DNA topoisomerase IIalpha, ProEx C, and p16INK4a/ProEx C in cervical squamous intraepithelial lesions. *Hum Pathol*. 2007;38:1335-44.
152. Badr RE, Walts AE, Chung F, et al. BD ProEx C: a sensitive and specific marker of HPV-associated squamous lesions of the cervix. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(6):899-906.
153. Pinto AP, Schlecht NF, Woo TY, et al. Biomarker (ProEx C, p16(INK4A), and MiB-1) distinction of high-grade squamous intraepithelial lesion from its mimics. *Mod Pathol*. 2008;21(9):1067-74.
154. Mittal K. Utility of MIB-1 in evaluating cauterized cervical cone biopsy margins. *Int J Gynecol Pathol*. 1999;18(3):211-4.
155. Mittal K. Utility of proliferation-associated marker MIB-1 in evaluating lesions of the uterine cervix. *Adv Anat Pathol*. 1999;6(4):177-85.
156. Bulten J, van der Laak JA, Gemmink JH, et al. MIB1, a promising marker for the classification of cervical intraepithelial neoplasia. *J Pathol*. 1996;178(3):268-73.
157. Pirog EC, Baergen RN, Soslow RA, et al. Diagnostic Accuracy of Cervical Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Is Improved With MIB-1 Immunostaining. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(1):70-5.
158. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, et al. Human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(7):1675-81.
159. Cox JT, Schiffman M, Solomon D, et al. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3

- among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1406-12.
160. Guido R, Schiffman M, Solomon D, et al. Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1401-5.
 161. Negri G, Bellisano G, Zannoni GF, et al. p16 ink4a and HPV L1 immunohistochemistry is helpful for estimating the behavior of low-grade dysplastic lesions of the cervix uteri. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(11):1715-20.
 162. Ozaki S, Zen Y, Inoue M. Biomarker expression in cervical intraepithelial neoplasia: potential progression predictive factors for low-grade lesions. *Hum Pathol.* 2011;42(7):1007-12.
 163. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F88-99.
 164. Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents. IARC; 1997.
 165. Chirenje ZM, Rusakaniko S, Kirumbi L, et al. Situation analysis for cervical cancer diagnosis and treatment in east, central and southern African countries. *Bull World Health Organ.* 2001;79(2):127-32.
 166. Lazcano-Ponce EC, Moss S, Alonso de Ruiz P, et al. Cervical cancer screening in developing countries: why is it ineffective? The case of Mexico. *Arch Med Res.* 1999;30(3):240-50.
 167. Fonn S, Bloch B, Mabina M, et al. Prevalence of pre-cancerous lesions and cervical cancer in South Africa--a multicentre study. *S Afr Med J.* 2002;92(2):148-56.
 168. International Agency for Research on Cancer: Hearing before the C. Mahé(2004).
 169. Agurto I, Arrossi S, White S, et al. Involving the community in cervical cancer prevention programs. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89 Suppl 2:S38-45.
 170. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, et al. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89 Suppl 2:S4-S12.
 171. Jacob M, Broekhuizen FF, Castro W, et al. Experience using cryotherapy for treatment of cervical precancerous lesions in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89 Suppl 2:S13-20.
 172. Blumenthal PD, Lauterbach M, Sellors JW, et al. Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: focus on visual

- inspection with acetic acid and cryotherapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;89 Suppl 2:S30-7.
173. Miller A. Cervical cancer screening programmes: managerial guidelines.: World Health Organization; 1992.
 174. IARC., screening. Wgcc. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Scientific Publications; 1986.
 175. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA.* 2002;287(18):2382-90.
 176. Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, et al. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness. *JAMA.* 2001;285(24):3107-15.
 177. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(19):1469-83.
 178. Wright TC, Denny L, Pollack A. Strategies for Overcoming the barriers to cervical cancer screening in low-ressource settings. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins ed. J S, editor2004.
 179. (ACCP) AfCP. The Case for investing in cervical Cancer Prevention.: ACCP seattle; 2004.
 180. EngenderHealth. Cervical Health Implementation project, South Africa. Cape Town: University of the Witwatersrand, University of Town and Engender Health; 2003.
 181. Kuhn L, Denny L, Pollack A, et al. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(10):818-25.
 182. Wright TC, Jr., Denny L, Kuhn L, et al. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA.* 2000;283(1):81-6.
 183. Group RTCoOaGatJCCCP. Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project. *Lancet.* 2003;361:814.
 184. Corneli A, Kleine A, Salvador-Davila G, et al. A qualitative evaluation of the acceptability and feasibility of a single visit approach to cervical cancer in Ghana.: Baltimore: JHPIEGO; 2004.
 185. Corneli A, Gaffikin L, Baldwin L. A qualitative avaluation of the acceptability and feasibility of a single visit approach to cervical cancer; Roi-et province, Thailand.: Baltimore: JHPIEGO; 2003.
 186. EngenderHealth. Women's perspectives on cervical cancer screening and treatment: participatory action research in khayelitsha, South Africa.: New York: EngenderHealth; 2002.

187. Strategies. IWGotEoC-P. Cervix Cancer Prevention: Lyon:IARC Press; 2005.
188. Gynecologists ACoOa. Statement of police: Cervical cancer prevention in low-ressource settings. *Obstet Gynecol.* 2004;103:607-9.
189. (ACCP). AfCCP. Effectiveness, safety and acceptability of cryotherapy: a systematic literature review. Cervical Cancer Prevention issues in Depth. Seattle: ACCP; 2003.
190. PATH. Planning appropriate cervical cancer prevention programs. Seattle: PATH; 2000.
191. PATH. palliative care for women with cervical cancer: a field manual. Seattle: PATH/Engender-Health; 2003.
192. Bradley J, Risi L, Denny L. Widening the cervical cancer screening net in a South African township: who are the underserved? *Health Care Women Int.* 2004;25(3):227-41.
193. Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Theresa R, et al. Initial results from a randomized trial of cervical visual screening in rural south India. *Int J Cancer.* 2004;109(3):461-7.
194. EngenderHealth. COPE for cervical cancer services.: New York: EngenderHealth; 2004.
195. Hakama M. Cervical cancer: risk groups for screening. *IARC Sci Publ.* 1986(76):213-9.
196. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet.* 1987;1(8544):1247-9.
197. 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.
198. Group. TFIS. "Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions.". *New England Journal of Medicine.* 2007;356:1915-27.
199. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006;367(9518):1247-55.
200. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):18-27.
201. Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(3):390-7.
202. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in

- young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):271-8.
203. Koutsky LA, K. A. Ault, C. M. Wheeler, et al. A Controlled Trial of a Human Papillomavirus Type 16 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2002;372(2):1645-51.
204. Bray F, Jemal A, Torre LA, et al. Long-term Realism and Cost-effectiveness: Primary Prevention in Combatting Cancer and Associated Inequalities Worldwide. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(12):d1v273.
205. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):565-80.
206. Sankaranarayanan R, Anorlu R, Sangwa-Lugoma G, et al. Infrastructure requirements for human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in sub-Saharan Africa. *Vaccine.* 2013;31 Suppl 5:F47-52.
207. Bonanni P, Bechini A, Donato R, et al. Human papilloma virus vaccination: impact and recommendations across the world. *Ther Adv Vaccines.* 2015;3(1):3-12.
208. LaMontagne S, Bloem P, Brotherton J, et al. Progress in HPV vaccination in low- and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138:S7-S14[CrossRef].
209. Hanson CM, Eckert L, Bloem P, et al. Gavi HPV Programs: Application to Implementation. *Vaccines (Basel).* 2015;3(2):408-19.
210. Dochez C, Burnett RJ, Mbassi SM, et al. Improving skills and institutional capacity to strengthen adolescent immunisation programmes and health systems in African countries through HPV vaccine introduction. *Papillomavirus Res.* 2017;4:66-71.
211. Brotherton J, Bloem P. HPV vaccination: Current global status. *Curr Obst Gynecol* 2015;4:220-33.
212. Gatera M, Bhatt S, Ngabo F, et al. Successive introduction of four new vaccines in Rwanda: High coverage and rapid scale up of Rwanda's expanded immunization program from 2009 to 2013. *Vaccine.* 2016;34(29):3420-6.
213. Nabirye J, Babirye J, Okwi A, et al. Role of the health system in influencing uptake of human papillomavirus vaccine among adolescent girls in Mbale District, eastern Uganda: A cross-sectional, mixed-methods study.[CrossRef] *Lancet Glob Health* 2018;6.
214. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 10:K29-41.

215. Organisations. WH. World health organization cancer facts sheet, 2012; Retrieved on 12 January 2017 from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. 2012.
216. Schiller W. Early diagnosis of carcinoma of the cervix. . *Surg Gynecol Obstet* 1933;66:210-20.
217. Fokom-Domgue J, Combescure C, Fokom-Defo V, et al. Performance of alternative strategies for primary cervical cancer screening in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies *BMJ*. 2015;351:3084.
218. Denny L, Kuhn L, Hu CC, et al. Human papillomavirus-based cervical cancer prevention: long-term results of a randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(20):1557-67.
219. 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.
220. Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, et al. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15(3):180-8.
221. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Jr., et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):880-90.
222. Dockter J, Schroder A, Hill C, et al. Clinical performance of the APTIMA HPV Assay for the detection of high-risk HPV and high-grade cervical lesions. *J Clin Virol*. 2009;45 Suppl 1:S55-61.
223. Sahasrabudde VV, Luhn P, Wentzensen N. Human papillomavirus and cervical cancer: biomarkers for improved prevention efforts. *Future Microbiol*. 2011;6(9):1083-98.
224. Schweizer J, Lu PS, Mahoney CW, et al. Feasibility study of a human papillomavirus E6 oncoprotein test for diagnosis of cervical precancer and cancer. *J Clin Microbiol*. 2010;48(12):4646-8.
225. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489-98.
226. Klaritsch P, Reich O, Giuliani A, et al. Delivery outcome after cold-knife conization of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):604-7.
227. World Health Organization (WHO) (2012b). Study on global AGEing and adult health. (SAGE) Wave 1: Ghana National Report. Geneva, Switzerland: WHO.
228. Bellizzi KM, Breslau ES, Burness A, et al. Prevalence of cancer screening in older, racially diverse adults: still screening after all these years. *Arch Intern Med*. 2011;171(22):2031-7.

229. Leung DY, Leung AY, Chi I. Breast and colorectal cancer screening and associated correlates among Chinese older women. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(1):283-7.
230. Nwankwo KC, Aniebue UU, Aguwa EN, et al. Knowledge attitudes and practices of cervical cancer screening among urban and rural Nigerian women: a call for education and mass screening. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2011;20(3):362-7.
231. Getahun F, Mazengia F, Abuhay M, et al. Comprehensive knowledge about cervical cancer is low among women in Northwest Ethiopia. *BMC Cancer.* 2013;13:2.
232. Cunningham MS, Skrastins E, Fitzpatrick R, et al. Cervical cancer screening and HPV vaccine acceptability among rural and urban women in Kilimanjaro Region, Tanzania. *BMJ Open.* 2015;5(3):e005828.
233. Eze JN, Umeora OU, Obuna JA, et al. Cervical cancer awareness and cervical screening uptake at the Mater Misericordiae Hospital, Afikpo, Southeast Nigeria. *Ann Afr Med.* 2012;11(4):238-43.
234. Mingo AM, Panozzo CA, DiAngi YT, et al. Cervical cancer awareness and screening in Botswana. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(4):638-44.
235. WHO, Prevention of cervical cancer through screening using visual inspection with acetic acid (VIA) and treatment with cryotherapy. A demonstration project in six African countries: Malawi, Madagascar, Nigeria, Uganda, the United Republic of Tanzania, and Zambia, in WHO libr Cat Data. 2012.
236. Adekunle OO, Samaila MO. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in Zaria. *Ann Afr Med.* 2010;9(3):194. doi: 10.4103/1596-3519.68351.
237. Utoo BT, Utoo PM, Ngwan SD, et al. Cervical intraepithelial neoplasia: Prevalence, risk factors, and utilization of screening services among an urban population in Nigeria. *Trop J Obstet Gynaecol.* 2016;33:279 - 83.
238. Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, et al. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer.* 2007;7:164.
239. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzáles A, et al. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006;119:1108–24.
240. Autier P, Coibion M, Huet F, et al. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer.* 1996;74(3):488-90.
241. Bayo S, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Risk factors of invasive cervical cancer in Mali. *Int J Epidemiol.* 2002;31(1):202-9.

242. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(11):1931-43.

9. FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : DJIBO

Prénom : Ichaka

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

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : bibliothèque de la faculté de médecine et d'Odontologie (FMOS).

Secteur d'intérêt : Gynécologie-Obstétrique, Santé publique, Anatomie et pathologie cytologiques.

Résumé : Le cancer du col de l'utérus demeure un problème de santé publique dans les pays en développement. L'objectif de notre étude était de faire le bilan des activités de dépistage avant et après la campagne de dépistage du cancer du col utérin « Week-end 70 » en commune V du District de Bamako.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude transversale, descriptive et analytique allant de 01 janvier 2010 au 31 Décembre 2017. Nous avons calculé des moyennes, médianes et pourcentages selon le type de variable. Les tests statistiques utilisés étaient le Khi-Carré de Pearson, la régression logistique pour estimer les Odds Ratio et son intervalle de confiance à 95%.

Résultat : Parmi les 24 844 femmes provenant de la commune V, 95,5% sont venues d'elles-mêmes pour le dépistage. Les tranches d'âge de 20 – 24 ans, 25 – 29 ans, 30 – 34 ans et 35 – 39 étaient les plus représentées. La prévalence des lésions précancéreuses était de 2,6% et celle des lésions cancéreuses de 0,9%.

Les principaux facteurs de risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin étaient l'âge et la multigestité dans notre étude. La Couverture générale en dépistage du cancer du col utérin était de 26,9% dans la commune V (42 492/157 635), avec une couverture maximale observée chez les femmes âgées de 35 à 39 ans.

Conclusion : Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour améliorer la couverture en dépistage du cancer du col utérin. Des stratégies adaptées doivent être développées pour les femmes âgées de 55 ans et plus afin qu'elles puissent adhérer au dépistage.

Mots clés : Épidémiologie, lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, commune V, Bamako, Mali.

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