

INTRODUCTION

Les dysplasies ou néoplasies intra-épithéliales (N.I.E) du col de l'utérus constituent l'un des chapitres les plus importants de la pathologie utérine [18]. Ce terme est attribué à des lésions précancéreuses du col de l'utérus renfermant des papillomavirus humains potentiellement oncogènes; par extension, de nombreux auteurs l'appliquent aussi par analogie à certaines lésions vaginales, vulvaires, uréthrales, anales, ou péniennes. Les N.I.E désignent des anomalies cytologiques et architecturales intéressant l'épithélium et qui sont en rapport avec des troubles de la différenciation et de la maturation cellulaires. Le risque élevé de dégénérescence de ces anomalies vers le cancer invasif constitue la principale différence entre les N.I.E du col de l'utérus et celles de la vulve par exemple.

Le cancer du col de l'utérus est l'un des premiers cancers féminins à travers le monde [3, 17, 77, 92, 98]. Environ 500 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année [5] et son incidence culmine entre les 3e et 6e décades de la vie [56, 57]. Au Sénégal, le pic d'incidence en 1974 se situait entre 50 et 60 ans [64]. En 1997, l'incidence est estimée à 16,9 pour 100 000 habitants par ans, la mortalité à 60 voire 75% des cas; le cancer du col de l'utérus représenterait 21% des cas, devant le cancer du sein et il concernerait environ 2 000 personnes par an [54]. D'après l'O.M.S. [88, 89], les trois quarts des femmes souffrant d'un cancer du col habitent dans les pays en développement et le cancer du col cause de lourdes charges pour la société. Le dépistage repose toujours sur la cytologie cervico-vaginale dont le rendement peut être multiplié par 3 grâce à l'adjonction de la colposcopie [17]. L'histologie reste toutefois l'examen clé pour le diagnostic de certitude des cancers du col de l'utérus. Parmi les facteurs incriminés dans la genèse des N.I.E (ou dysplasies cervicales ou C.I.N cervical intra-epithelial neoplasia), les agents viraux occupent une place prépondérante notamment les Papillomavirus humains (Human Papillomavirus H.P.V) dont le pouvoir pathogène est de mieux en mieux connu.

Les infections génitales à Papillomavirus Humains (PVH ou HPV) sont un fléau pour l'humanité, faciles à reconnaître, faciles à traiter, mais qui pèsent encore d'un poids énorme sur l'économie des pays alors qu'elles devraient avoir disparu [88, 89]. Elles posent un véritable problème de santé publique à travers les cinq continents car ce sont des M.S.T. à potentiel cancéreux pour les voies génitales, le col de l'utérus en particulier. De nombreuses études ont en effet souligné le rôle de certains génotypes spécifiques des H.P.V dans la survenue de carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus et une certaine proportion des adénocarcinomes de l'endocol [5].

La transformation cancéreuse au niveau du col de l'utérus est un processus multifactoriel nécessitant 2 à 5 décades et dont le point de départ est l'apparition d'anomalies cellulaires atypiques au sein de l'épithélium malpighien caractérisées par des perturbations du rapport nucléo-cytoplasmique associées ou non à des dysplasies [18].

Le souci de reproductibilité des résultats cytologiques et histologiques couplé à une meilleure connaissance de la nature évolutive des lésions ont conduit à une évolution des concepts concernant les classifications rattachées à ces lésions afin de les rendre utilisables en termes cliniques et pronostiques par le plus grand nombre de praticiens.

Les expériences réalisées dans les pays du Nord ont permis de constater que la mortalité par cancer du col de l'utérus décroît significativement lorsque plus de 60 % de la population exposée se soumet au dépistage par les frottis cervico-utérins [88, 97]. Ces conséquences salutaires ne sont pas encore observées dans nos pays en développement faute de programmes nationaux véritables de dépistage de ce type de cancer.

L'histoire naturelle de ce cancer permet en effet la mise en œuvre de mesures efficaces pour empêcher la progression d'une "banale" infection génitale par les Papillomavirus Humains vers un stade irréversible, plus difficile et plus coûteux voire impossible à guérir [88, 89].

Nous avons voulu, à travers ce travail, souligner l'importance de la prévention secondaire et contribuer à promouvoir la prévention primaire en ce qui concerne les lésions cancéreuses et précancéreuses du col de l'utérus en milieu négro-africain. Ainsi nous tenterons :

1-/ de dégager les préoccupations suscitées par la cytologie cervico-utérine en Afrique subsaharienne ;

2-/ de rendre compte de l'évolution des concepts en matière de cytologie cervico-utérine et de leur application aux conditions d'exercice de la Médecine dans les pays médicalement sous-équipés ;

3-/ de porter à l'attention du public les perspectives du Laboratoire de Cytologie Clinique et Biologie de la Reproduction du CHU de Dakar concernant la recherche sur les relations entre les Papillomavirus Humains et les lésions infra-cliniques du col de l'utérus;

4-/ de proposer des stratégies pour la promotion des frottis cervico-vaginaux de dépistage en milieu négro-africain.

Fig.1 : L'appareil génital de la femme [9]

1.1 BIOMORPHOLOGIE ET PATHOLOGIE CERVICO-UTERINES

1.1.1. L'ANATOMIE DU COL DE L'UTÉRUS

Chez la femme, les organes génitaux internes comprennent par les ovaires ou gonades, les trompes utérines, l'utérus et le vagin ; ils sont situés dans le bassin (Fig.1). L'utérus est l'organe de la nidation et de la gestation. Le col de l'utérus ou cervix constitue le tiers inférieur de l'utérus. Il joue un rôle capital au cours de l'accouchement. Sa morphologie varie selon l'âge de la femme et au cours des épisodes de la reproduction [63; 106]. Nous décrivons le col de l'utérus de la femme adulte jeune nullipare.

1.1.1.1. L'ANATOMIE DESCRIPTIVE

a. La situation

Le col de l'utérus se dresse entre le vagin en bas et la cavité utérine en haut. Il est fixé sur le segment supérieur du vagin et s'appuie, dans un plan oblique en bas et en avant sur la paroi postérieure du vagin (Fig. 1).

b. La morphologie externe

b.1. La configuration externe

Le col est plus étroit que le corps, grossièrement cylindrique. Il se rétrécit légèrement à ses 2 extrémités à la manière d'un barillet auquel il est souvent comparé. L'insertion du vagin délimite à son niveau trois portions :

b.1.1. la portion sus-vaginale

Elle est intra-abdominale et se poursuit par la cavité utérine. Elle communique à son sommet avec la cavité utérine par l'orifice interne du col.

b.1.2. la portion vaginale

Elle est représentée par la ligne d'insertion du vagin sur le col. Cette ligne est large d'un demi-centimètre et oblique en bas et en avant.

b.1.3. la portion intra-vaginale ou museau de tanche

Elle fait saillie dans la cavité vaginale. Elle a la forme d'un cône tronqué. Sa surface, lisse, est visualisable au spéculum et accessible au toucher vaginal. Elle est oblique en bas et en avant. La lèvre antérieure descend un peu plus bas que la lèvre postérieure. Elle communique avec le vagin par l'orifice externe du col. Le museau de tanche est séparé de la paroi vaginale par un cul-de-sac annulaire ayant quatre segments : le cul-de-sac antérieur, le cul-de-sac postérieur (le plus profond) et les 2 culs-de-sacs latéraux.

b.2. L'orientation

L'axe du col de l'utérus forme avec celui du corps un angle de 100° à 120° , ouvert en bas et en avant appelé angle d'antéflexion. L'axe du col forme avec celui du vagin un angle d'antéversion d'environ 90° .

Ainsi le col de l'utérus joue un rôle dans la statique pelvienne. Des variations de position telles que l'utérus rétrofléchi, l'utérus rétroversé peuvent être à l'origine de troubles gynécologiques ou obstétricaux.

b.3. Les dimensions moyennes

L'utérus pèse environ 50g chez la nullipare et 70g chez la multipare. Le col représente environ 1/5 de l'organe. Il mesure 2 à 3cm de longueur, son épaisseur est de 2 à 3cm également, la largeur (celle du canal cervical) est de 2 à 3mm.

c. La configuration interne

La colposcopie est le moyen idéal pour étudier l'aspect interne du col de l'utérus. L'orifice externe du col, situé au sommet du museau de tanche est fermé, petit, circulaire, élastique et ferme chez la nullipare. La cavité du col (canal cervical) est fusiforme mais aplatie d'avant en arrière. Les parois présentent des plis : plis palmés ou "arbre de vie". Les aspects sont fortement remaniés par la grossesse et l'accouchement.

d. La structure

La paroi du col de l'utérus est moins épaisse que celle du corps. Elle est résistante et comporte 3 tuniques qui sont de dehors en dedans :

- la séreuse, conjonctivo-élastique ;
- la musculuse (myomètre) : composée de trois couches, elle est plus épaisse au niveau du corps par rapport au col ;
- la muqueuse : au niveau du col, elle comprend trois zones l'exocol, la jonction cylindro-pavimenteuse et l'endocol.

d.1. L'exocol

Il représente la muqueuse tapissant le museau de tanche et est identique à celle tapissant le vagin.

d.2. L'endocol

Il tapisse le canal cervical et s'étend de l'orifice externe du col (où se trouve la jonction cylindro-pavimenteuse) jusqu'à l'isthme.

d.3. La zone de jonction cylindro-pavimenteuse

Elle représente la zone d'affrontement ou de transition entre le museau de tanche et le canal cervical.

e. La fixité

Le col est fixe tandis que le corps utérin est mobile. Il est maintenu en place par trois éléments: les paramètres, le vagin, les lames sacro-recto-génito-pubiennes. Dans son ensemble, l'utérus est soutenu par la vessie, le vagin et le muscle éleveur de l'anus. Il est suspendu par les ligaments utéro-sacrés et pubo-utérins, par le paramétrium et par le paracervix. Il est orienté par les ligaments ronds et les ligaments larges. La défaillance de ces moyens de fixité est à l'origine des prolapsus génitaux et de rétroversions de l'utérus fixées. Le col de l'utérus participe également à l'eupareunie et joue un rôle dans la statique pelvienne.

f. Les particularités bio-morphologiques

La couleur du col, l'ouverture de l'orifice externe et l'abondance de la glaire varient avec l'âge et le cycle menstruel [30, 53].

f.1. Chez l'enfant

Le col est conique et communiqué, à travers un orifice minuscule, avec une cavité cervicale ovoïde et relativement spacieuse.

f.2. Chez la nullipare

Le col est tronconique, plutôt petit, avec un orifice externe arrondi.

f.3. Chez la femme qui a accouché

Le col est cylindrique, plus gros, avec un orifice externe élargi transversalement. Il peut être déchiré sur les bords ou présenter des cicatrices. La lèvre antérieure du col peut être hypertrophiée. La présence d'ectropion est fréquente et quasi-physiologique. Si le col est très déchiqueté, l'identification de l'orifice externe devient délicate. Les valves du spéculum ont tendance à exagérer l'ectropion.

Pour juger sainement de celui-ci, lors du test de Schiller par exemple, il faut veiller à maintenir le spéculum à demi-fermé, avant de le retirer complètement.

f.4. A la ménopause

Les voies génitales se rétrécissent par atrophie sénile. L'ectropion disparaît, l'orifice externe se rétrécit (de même que le fond du vagin) et peut disparaître. La muqueuse cervicale est alors facilement traumatisée par le spéculum.

1.1.1.2. LES RAPPORTS

Le col de l'utérus présente à décrire 2 zones topographiques : la portion sus-vaginale et la portion sous-vaginale, séparées par la ligne d'insertion du vagin sur le col. Les rapports expliquent l'extension loco-régionale des cancers invasifs du col [63, 103].

a. Les rapports de la portion sus-vaginale

Le péritoine ne recouvre pas la portion sus-vaginale du col. Les rapports se font essentiellement avec :

- les paramètres, latéralement en regard du col de l'utérus. Ceux-ci contiennent l'uretère, l'artère utérine et ses branches collatérales, l'artère vaginale, les veines et lymphatiques;
- la vessie en avant qui est au contact du col mais les deux organes sont séparés par un espace chirurgicalement clivable, autorisant l'hystérectomie «intra-faciale»;
- l'ampoule rectale en arrière qui répond au col par l'intermédiaire du cul-de-sac recto-génital de Douglas.

b. Les rapports de la portion intra-vaginale

Le museau de tanche repose directement sur la paroi postérieure du vagin et son axe est perpendiculaire à celui du vagin. Les rapports se font avec :

- * *la ligne d'insertion du vagin sur le col* : située dans un plan oblique en bas et en avant, elle délimite un cul-de-sac vaginal de profondeur variable. Il est peu marqué en avant, net et profond en arrière, de profondeur croissante latéralement et d'avant en arrière.
- * *Par l'intermédiaire du vagin*, le museau de tanche répond :
 - latéralement : à la partie toute inférieure des paramètres et aux lames sacro-recto-génito-pubiennes.
 - en avant : à la face postérieure de la vessie. Un espace chirurgicalement clivable sépare les deux organes : le septum vésico-vaginal.
 - en arrière : à la face antérieure du rectum par l'intermédiaire du cul-de-sac recto-génital de Douglas en haut, et du septum recto-vaginal tout en bas.

1.1.1.3. LA VASCULARISATION ET L'INNERVATION

Le col de l'utérus est richement vascularisé. Sa motricité et sa sensibilité sont sous la commande de plexus nerveux.

a. Les vaisseaux

Les artères proviennent essentiellement de l'artère utérine (qui est une branche importante de l'artère iliaque interne) et accessoirement de l'artère ovarique et de l'artère du ligament rond. Les veines se drainent dans les veines utérines, les veines ovariques et les veines du ligament rond. Les vaisseaux lymphatiques se rendent aux nœuds lymphatiques iliaques externes, iliaques internes et sacraux.

b. Les nerfs

Ils proviennent du plexus hypogastrique inférieur. Le col de l'utérus contient aussi des fibres sensibles qui jouent un rôle dans l'eupareunie. Ces fibres nerveuses gagnent la moelle par la 11^e et la 12^e paires rachidiennes.

La vascularisation et l'innervation expliquent les métastases sanguines et lymphatiques des cancers invasifs du col ainsi que les indications et les conséquences de la chirurgie d'exérèse (curage ganglionnaire, modification de l'eupareunie dans les suites d'une hystérectomie totale).

1.1.2. L'EMBRYOLOGIE DU COL DE L'UTÉRUS

Elle explique la plupart des malformations. L'utérus est un organe d'origine mésoblastique. A la 6^e semaine de vie intra-utérine, le tractus génital émerge à partir de deux systèmes de canaux urogénitaux : les canaux mésonéphrotiques longitudinaux (canaux de WÖLFF) et les canaux paramésonéphrotiques (ou canaux de MÜLLER). Le développement de ces canaux est orienté par le sexe de l'embryon, celui-ci étant déterminé dès la fécondation par la formule chromosomique de l'œuf : 46, XX (féminin) ; 46, XY (masculin). L'organogénèse génitale comprend deux phases : une phase indifférenciée et une phase de différenciation caractérisées par l'involution des canaux de WÖLFF et le développement des canaux de MÜLLER [11, 114].

1.1.2.1. L'INVOLUTION DES CANAUX MÉSONÉPHROTiques LONGITUDINAUX DE WÖLFF

Elle survient au cours de la phase indifférenciée. Cette involution débute à la fin de la 6^e semaine. Elle est due, chez le fœtus féminin à l'absence du chromosome Y. Le méso de ces canaux donne une partie des ligaments de l'ovaire et de l'utérus. Les canaux eux-mêmes ne subsistent qu'à travers divers vestiges qui se développent suivant le trajet crânio-caudal. Ces reliquats n'ont aucun rôle physiologique mais ont un intérêt en pathologie car ils peuvent subir la dégénérescence tumorale.

1.1.2.2. LE DÉVELOPPEMENT DES CANAUX PARAMÉSO-NÉPHROTiques DE MÜLLER

Il constitue la phase de différenciation. Les parties inférieures droite et gauche de ces canaux s'unissent et forment le canal utéro-vaginal. Cette fusion se produit au troisième mois de la vie intra-utérine. Puis l'utérus s'individualise après la résorption du septum utéro-vaginal dans le sens caudo-crânial. Les malformations utérines sont fréquentes et souvent associées à des malformations rénales ; l'utérus bicorporéal, unicervical en est un exemple.

1.1.3. L'HISTOLOGIE DU COL DE L'UTÉRUS

Elle a été particulièrement bien étudiée grâce à l'essor de la microscopie électronique et l'intermédiaire des travaux de PAPANICOLAOU, FERENCZY et RICHART [96]. Parmi les tumeurs malignes de l'utérus, le carcinome épidermoïde cervical est celui qui peut bénéficier en particulier du dépistage précoce des lésions dysplasiques précancéreuses. Le cancer du col se développe à l'union entre l'épithélium pavimenteux exocervical et l'épithélium cylindrique de l'endocol c'est-à-dire au niveau de la zone jonction. Les adénocarcinomes, proliférations malignes à point de départ endocervical, sont moins fréquentes. Pour BAUDET, 95 % des cancers du col sont des carcinomes épidermoïdes et 5 % des adénocarcinomes [29].

1.1.3.1. L'EXOCOL (C)

Il comporte un stroma conjonctif (chorion) dépourvu de glandes et un épithélium de type malpighien pluristratifié à 5 couches cellulaires (épithélium pavimenteux stratifié) séparés par une membrane basale. Cet épithélium qui est similaire à celui du vagin (Fig. 2, 3, 4) offre la même sensibilité que lui aux incitations hormonales et subit donc des modifications cycliques. Seules les cellules de la couche basale se multiplient. Il existe aussi une migration de cellules de la profondeur vers la surface. Deux processus concomittants accompagnent cette migration : la maturation et la différenciation cellulaire [12, 53, 105].

a. La maturation

C'est le processus qui permet la transformation des cellules profondes en cellules superficielles: les cellules à gros noyau bien structuré se transforment en cellules éosinophiles et caryopycnotiques.

Fig. 3 : Le schéma de l'épithélium vaginal normal, bien différencié, et de divers types de cellules vaginales qui dérivent des diverses couches (d'après PUNDEL) [97]

Fig 2 : Le schéma de l'épithélium vaginal normal (cliché J. DE Brux) [97]

Fig.4 : Les cellules vaginales (d'après PALMER) [97]
1 à 4 : cellules vaginales basales (CVB) : 1 et 2, CVB du type atrophique ; 3 et 4, CVB du type cervical.
5 à 10 : cellules vaginales intermédiaires (CVI) : 5 et 6, CVI naviculaires ; 7 et 8, CVI petites ; 9 et 10, CVI grandes.
11 à 13 : cellules vaginales superficielles (CVS) : 11 CVS étalée ; 12 CVS plicaturée ; 13 CVS sans noyau.

La taille du noyau diminue, celle du cytoplasme et la charge en glycogène et kératohyaline augmentent. Toutes les cellules d'une même couche ont le même degré de maturation. On parle de stratification. Les cellules de la couche superficielle desquament.

b. La différenciation

Entre les cellules de la couche intermédiaire apparaît un espace clair traversé par des ponts cellulaires. La maturation et la différenciation (dédiérenciation ou surdifférenciation) sont deux conditions favorables à l'apparition de la transformation cancéreuse. Elles sont mises en évidence par les modèles de culture cellulaire *in vitro*. Elles sont pourvoyeuses d'anarchie cellulaire et d'immortalisation cellulaire en présence de facteurs mutagènes cellulaires ou viraux [20, 90, 129].

1.1.3.2. L'ENDOCOL (E)

Sa structure de type glandulaire est similaire à celle de l'endomètre (muqueuse du corps de l'utérus). L'épithélium endocervical est constitué d'une couche de cellules cylindriques hautes, non ciliées avec un cytoplasme clair, très riche en mucine et qui s'invaginent en pseudo- glandes. Ces cellules peuvent donner naissance à des carcinomes glandulaires ou adénocarcinomes. En profondeur entre cette assise cellulaire et la membrane basale, se trouvent des "cellules de réserve" destinées à remplacer les cellules glandulaires. Ces cellules indifférenciées sont à l'origine des métaplasies du col. Par ailleurs, elles peuvent donner naissance à des carcinomes anaplasiques pouvant subir une transformation épidermoïde. Ces cellules sont donc susceptibles de se différencier soit dans le sens glandulaire, soit dans le sens pavimenteux [12, 53, 105].

1.1.3.3. LA JONCTION CYLINDRO-PAVIMENTEUSE (C-E)

Cette zone de transition (Fig. 5) entre l'épithélium de l'endocol (E) et celui de l'exocol (C) est le siège de mouvements cellulaires permanents car l'épithélium cylindrique est moins stable que l'épithélium malpighien. Il existe une tendance spontanée de l'épithélium glandulaire à se différencier dans le sens pavimenteux. On parle de métaplasie active. Ce processus dynamique du fait des mitoses, de la maturation et de la différenciation qu'il implique, prédispose à la dégénérescence cancéreuse.

1.1.3.4. LE GLYCOGÈNE

L'épithélium malpighien du col lorsqu'il est normal et soumis à une imprégnation œstrogénique suffisante contient du glycogène. La teneur en glycogène dans les cellules épithéliales augmente en phase folliculaire. La dégradation de ce glycogène par la flore de Doederlein détermine le pH vaginal qui régule la composition de la flore commensale normale du vagin. L'étude de la présence du glycogène au niveau du col se fait par la coloration de celui-ci par une solution iodo-iodurée, dite solution de lugol. L'iode colore en brun acajou les tissus contenant du glycogène. C'est le test de LAM-SCHILLER.

1.1.3.5. LA FLORE VAGINALE NORMALE

Les germes habituels normalement présents dans le vagin sont : les bacilles de Doederlein (ou *Lactobacillus acidophilus* ou lactobacilles) qui sont les organismes prédominants, des germes anaérobies et aérobies. Les bacilles de Doederlein sont des gram positifs. Ils utilisent pour le métabolisme le glycogène contenu dans le cytoplasme des cellules intermédiaires et parabasales. La survie des lactobacilles nécessite un pH vaginal voisin de 5. La disparition du glycogène entraîne une disparition de la flore lactique. La prolifération de cette flore lactique, en réaction à divers états infectieux locaux augmente l'acidité vaginale ce qui induit la prolifération des germes saprophytes usuels désignée sous l'appellation de frottis cytolytiques [53, 65].

Fig.5 : Le vagin et le col. [53]

Au niveau de la **zone de jonction**, l'épithélium pavimenteux qui recouvre le vagin et l'exocol fait place à l'épithélium glandulaire de l'endocol.
La zone de jonction histologique peut être déplacée par rapport à la zone de jonction anatomique.

1.1.3.6. LES SECRETIONS VAGINALES

Le liquide vaginal est un milieu résultant de la transsudation pariétale et de la desquamation des cellules épithéliales superficielles subissant la dégénérescence glycogénique. Ces éléments liquides et cellulaires de même que le mucus proviennent des différents étages du tractus génital, ce qui permet le cyto-diagnostic génital endométrial, endocervical, exocervical et vaginal. Initialement, la cytologie cervico-vaginale était d'un emploi courant comme moyen d'étude de la flore microbienne normale et pathologique du contenu vaginal. Ses indications ont secondairement été étendues au diagnostic cyto-hormonal et à celui des cancers génitaux de la femme.

1.1.4. L'HISTO-PHYSIOLOGIE SEXUELLE ET L'ENDOCRINOLOGIE GENITALE CHEZ LA FEMME

L'activité génitale chez la femme est régie par un système hormonal dont la production doit être harmonieuse et bien coordonnée pour assurer la périodicité caractéristique de l'ovulation ainsi que l'efficacité et la régularité du cycle menstruel. Ce cycle se termine par la menstruation lorsque l'ovulation n'a pas été suivie d'une fécondation; dans le cas contraire une grossesse s'installe [12, 53, 62, 97, 105].

1.1.4.1 LE SYSTEME REPRODUCTEUR

Il est remarquable par la complexité de sa structure et surtout de ses fonctions. Il comprend trois éléments [12, 53, 62], un centre de commande qui est l'axe hypothalamo-hypophysaire, des gonades, centres de relais qui sont les deux ovaires, des organes cibles qui comprennent les trompes, l'utérus, le vagin, les seins.

a. Les centres de commande

Le tractus génital féminin est sous la dépendance de deux éléments:

- *l'hypothalamus* qui contrôle une grande part de la vie inconsciente. Il régule l'activité de l'hypophyse par l'intermédiaire d'une hormone appelée LHRH ;
- *l'hypophyse* : elle est reliée à l'hypothalamus par la tige pituitaire et intervient dans la régulation de la plupart des fonctions vitales. Elle stimule les gonades par l'intermédiaire du couple FSH-LH.

b. Les gonades, centres de relais

Elles sont responsables de la production d'ovules ou gamètes femelles et de la sécrétion des hormones sexuelles féminines qui régissent le cycle menstruel. Les ovaires sont de petits corps aplatis, pairs, symétriques, reposant latéralement de chaque côté contre la paroi pelvienne. Ils ont une couche externe et une couche corticale. Cette dernière est constituée par les follicules ovariens contenant des ovocytes. Le follicule ovarien peut être considéré comme étant un ovaire en miniature puisque comme lui il est doué d'hormonogénèse (thèque) et de gamétogénèse (ovocyte).

c La folliculogénèse :

Elle varie au cours de la vie et est marquée par trois phénomènes qui sont la prolifération, la maturation puis l'atrésie folliculaire.

- *Pendant la vie intra-utérine*, le nombre de cellules souches germinales est limité. Toutes ces ovogonies entrent en méiose pour devenir des ovocytes de premier ordre incapables de se multiplier. L'ovocyte de premier ordre s'associe avec des cellules folliculeuses pour constituer secondairement un follicule primordial (environ un million à la naissance). La prolifération folliculaire commence et se termine avant la naissance. La division méiotique au niveau des follicules primordiaux reste bloquée au stade de diplotène de la prophase I. C'est le phénomène de la dyctiation ovocytaire.

- *Pendant l'enfance*, la maturation sélective de certains follicules primordiaux aboutit aux follicules primaires et secondaires puis aux follicules à antrum. Les uns dégèrent par atrésie, les autres poursuivront leur développement pendant toute la période de la vie génitale active.

- *A la ménopause*, la quantité de follicules présents dans les ovaires est minime. La croissance folliculaire persiste mais sans atteindre le stade pré-ovulatoire. Cette activité s'arrête définitivement deux ans environ après l'arrêt des règles.

d. Le cycle menstruel

Il est découpé classiquement en 3 phases.

- *La phase folliculaire (avant l'ovulation)* : les follicules à antrum continuent leur développement sous l'action de la FSH. Vers le 7^e jour de cycle, l'un d'eux est sélectionné pour aboutir au follicule préovulatoire ou follicule de De Graaf. Les autres involuent. Ces follicules comprennent des ovules entourés de cellules granuleuses sécrétant les oestrogènes. Celles-ci sont responsables de la prolifération de l'endomètre.

- *L'ovulation ou ponte ovocytaire* : c'est la libération d'un gamète unique et apte à être fécondé. Le follicule de De Graaf se rompt vers le 14^e jour d'un cycle de 28 jours. La ponte ovocytaire précède ainsi de façon assez fixe, de 14 jours l'écoulement menstruel à venir. L'ovocyte ainsi expulsé dans la cavité péritonéale est aspiré par la trompe et reprend la méiose et la mitose réductionnelle s'achève en donnant l'ovocyte de second ordre et le premier globule polaire qui est une cellule abortive. L'ovocyte II commence la seconde division méiotique ou mitose équationnelle et restera bloqué en métaphase jusqu'à la fécondation.

- *La phase lutéale* : le follicule "vide" devient le corps jaune par accumulation de granulations lipidiques et d'un pigment jaune au niveau des cellules de la thèque interne et de la granulosa. Le corps jaune s'hypertrophie et reste fonctionnel en cas de fécondation. Sa viabilité est de 14 jours. En l'absence de celle-ci, il dégère et une cicatrice fibreuse appelée corpus albicans ou corps blanc le remplace. La progestérone sécrétée par le corps jaune est responsable de la transformation sécrétoire de l'endomètre.

e. Les hormones

Elle comprennent deux groupes.

- *Les stéroïdes ovariens*

* *Les œstrogènes* : à la phase folliculaire, ils sont d'abord sécrétés par les follicules à antrum en croissance puis par le follicule déhiscent et non dominant. A la phase lutéale, ils proviennent des cellules lutéinisées de la granulosa. Leur rôle est de déclencher la maturation d'un nouvel ovocyte II et d'élaborer une nouvelle muqueuse endométriale. Avant l'ovulation, ils agissent seuls.

* *La progestérone* : elle est sécrétée par le corps jaune essentiellement - (cellules lutéinisées de la granulosa). Elle a pour rôle de préparer la paroi interne de l'utérus à l'implantation éventuelle et à la croissance d'un embryon. Elle agit après l'ovulation, et en compétition avec les oestrogènes.

* *Les androgènes* : ils proviennent à des degrés divers de l'ovaire (stroma, thèque interne), de la surrénale et des tissus périphériques (le foie, la graisse, la peau). Ils sont normalement présents chez la femme en faible quantité.

- *Les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire*

Ce sont respectivement la Gn RH et le couple FSH-LH.

f. La régulation du cycle menstruel

La montée du taux de FSH plasmatique s'amorce à la fin du cycle menstruel précédent et est maximale au début de la phase folliculaire. Elle stimule la sécrétion d'œstradiol. En synergie avec la FSH, l'œstradiol stimule la multiplication des cellules de la granulosa. L'œstradiol est à l'origine d'un rétro-contrôle négatif durant la seconde partie de la phase folliculaire (baisse du taux de FSH liée à l'augmentation progressive du taux d'œstradiol plasmatique) et d'un rétro-contrôle positif au milieu du cycle (libération brutale de FSH et LH liée à l'augmentation rapide du taux d'œstradiol plasmatique).

Cette décharge ovulante de LH ou pic pré-ovulatoire déclenche la rupture du follicule de De Graaf, la ponte ovocytaire et la formation du corps jaune. Les taux de LH pendant la phase lutéale diminuent tout en stimulant la synthèse de progestérone et d'œstradiol par le corps jaune. Ces stéroïdes exercent un rétro-contrôle négatif entraînant la baisse des taux de FSH et de LH.

En l'absence d'ovo-implantation, l'involution du corps jaune explique la chute du taux des stéroïdes sexuels responsable de la survenue de la menstruation : la couche superficielle (dite périodique) de l'endomètre se nécrose, desquame et s'élimine par les règles («hémorragie de privation»). A la fin des menstruations, le complexe hypothalamo-hypophysaire est stimulé par le faible taux sérique des stéroïdes (feed-back positif). Le taux de FSH recommence son ascension ce qui amorce la poussée folliculaire du cycle menstruel suivant.

L'interaction des deux principaux stéroïdes sexuels (œstrogènes, progestérone) est à l'origine des modifications cycliques des organes génitaux et des seins.

g. Les organes cibles

Les hormones génitales exercent de nombreuses actions au niveau :

- du vagin et des trompes (effets sur la vascularisation, la croissance de leur muqueuse et leur architecture cytologique) ;
- du col de l'utérus (sécrétion de la glaire cervicale) ;
- de la muqueuse utérine (préparation à recevoir un éventuel ovocyte fécondé puis atrophie qui détermine les règles) ;
- des seins (effets sur la vascularisation à l'origine des tensions et douleurs mammaires).

1.1.4.2. AU NIVEAU DU COL DE L'UTERUS

a. La fonction sécrétoire

Elle se traduit par la sécrétion de la glaire cervicale, abondante et filante en fin de phase folliculaire, pauvre et cassante après l'ovulation. La sécrétion cervicale conditionne l'ascension des spermatozoïdes vers les trompes utérines après un rapport sexuel. Le test post-coïtal est l'un des temps essentiels de l'exploration d'un couple stérile. La glaire cervicale a aussi un rôle de protection de la cavité utérine en isolant d'elle, les germes vaginaux. Ce rôle protecteur s'exerce avant tout pendant la grossesse.

Le cycle menstruel induit également un certain degré d'ouverture de l'orifice cervical externe qui ne se voit nettement que sur les cols de nullipare et dure 2 à 3 jours en moyenne. L'ovulation coïncide avec le jour d'ouverture maximum de cet orifice. De même des variations de l'ouverture de l'orifice interne du col ont été décrites. Elles seraient aussi soumises à l'action œstrogénique [97, 105].

b. La desquamation

Les variations du rapport œstrogènes/progestérone déterminent par ailleurs une desquamation physiologique continue des assises cellulaires superficielles de l'épithélium malpighien vaginal. Les cellules exfoliées s'accumulent surtout dans le cul-de-sac vaginal postérieur où elles se mêlent aux cellules et sécrétions provenant de l'exocol et de l'endocol. Ces notions sont à la base des frottis cervico-vaginaux de dépistage initiés par PAPANICOLAOU [95, 105] et qui consistent à rechercher des cellules desquamées d'un cancer génital en évolution.

Fig. 6 : Le schéma récapitulatif du cycle génital [12]

1.1.5. LES ASPECTS PATHOLOGIQUES CYTO-HISTOLOGIQUES DU COL DE L'UTERUS

Ils sont pour la plupart liés à l'activité génitale et sa régulation hormonale chez la femme. Le carcinome épidermoïde cervico utérin est une maladie progressive. Il est induit par une lésion vénérienne appelée condylome et transmise par un virus à A.D.N. de la famille des Papovaviridæ. Il s'agit d'une dystrophie dont l'élément cytologique pathognomonique est la koilocytose. La lésion condylomateuse cervico-utérine peut évoluer vers une dysplasie, laquelle peut subir la dégénérescence cancéreuse. Les Papillomavirus Humains ont été mis en évidence au sein de ces différentes lésions, ce qui a conduit à les incriminer comme agents initiateurs de la maladie cancéreuse cervico-utérine [78, 105 ; 131].

1.1.5.1. LES ANOMALIES A CARACTERE PHYSIOLOGIQUE

Elles sont liées à des perturbations hormonales ou à des variations de position de la zone de jonction [72, 78, 85, 131]. Théoriquement, la jonction cylindro-pavimenteuse se fait de façon progressive et siège à moins de 5 mm de l'orifice cervical externe. Cette jonction peut être reportée sur l'exocol ou sur l'endocol. Ces divers états physiologiques s'accompagnent sur les frottis d'une dystrophie inflammatoire d'intensité variable.

a. Les variations de position de la jonction cylindro-pavimenteuse.

a.1. L'ectropion du col

C'est une pathologie bénigne habituelle chez la femme en période d'activité génitale. Il désigne l'éversion circulaire de la partie basse, plissée de la muqueuse endocervicale c'est-à-dire la présence sur l'exocol de tissu cylindrique de type endocervical. Il apparaît habituellement après une grossesse (déchirures obstétricales). L'ectropion du col a une tendance spontanée à évoluer vers la réparation. Celle-ci peut se faire selon 2 modalités :

- soit l'épithélium malpighien originaire de l'exocol prolifère de façon centrifuge en prenant progressivement la place de l'épithélium cylindrique : c'est la régénération pavimenteuse par recouvrement ou épidermisation par glissement ;
- soit les "cellules de réserve" et/ou l'épithélium cylindrique se différencient dans le sens pavimenteux; c'est l'épidermisation par métaplasie. Cette modalité est observée par exemple au cours de l'épidermisation du pôle libre des polypes muqueux nés dans l'endocol.

La zone de remaniement si elle est récente est très fragile car hypervascularisée.

- L'épithélium de remaniement consécutif à la réparation évolue à son tour, le plus souvent vers un épithélium épidermoïde normal.

- Parfois, la réépithélialisation obstrue les orifices des glandes de l'ectropion. Celles-ci deviennent alors kystiques et réalisent, à la surface de l'exocol des oeufs de Naboth, petits nodules blanchâtres, jaunâtres ou bleuâtres, sans gravité.

- La réépithélialisation peut évoluer vers un épithélium dysplasique. Ce dernier peut devenir un épithélium sain, il peut s'aggraver vers une dysplasie sévère, un épithélioma in situ, un cancer invasif: " la dysplasie fait le lit du cancer du col ".

a.2. L'ectropie (ou ectopie) du col

Elle désigne la présence de tissu cylindrique endocervical au milieu de l'épithélium malpighien exocervical à la suite de malformations embryologiques. Elle peut être à l'origine d'adénocarcinomes siégeant "curieusement" sur l'exocol. Elle peut subir la métaplasie malpighienne et conduire à une dysplasie.

b. Les dystrophies hormonales du col

Ce sont des altérations des muqueuses génitales induites par des troubles hormonaux. Les frottis dystrophiques se caractérisent par une polychromatophilie et la présence de halos clairs périnucléaires. Le profil hormonal de chaque femme peut être apprécié par l'intermédiaire des frottis hormonaux couplés à l'étude de la courbe thermique. Les aspects cytologiques régressent sous l'effet d'une hormonothérapie adéquate, ce qui constitue un test diagnostique.

L'interprétation des frottis cyto-hormonaux repose sur le fait que l'épithélium vaginal est sensible aux sécrétions ovariennes et principalement aux œstrogènes. Ainsi, les œstrogènes sont responsables d'un épaississement de la muqueuse vaginale et d'une éosinophilie des cellules qui desquament et présentent par ailleurs un noyau pycnotique. L'évaluation cyto-hormonale des frottis vaginaux consiste à étudier les rapports cellulaires, la morphologie et le mode de desquamation. "Plus il y a de cellules superficielles éosinophiles, plus grande est l'imprégnation œstrogénique", cependant il est en général aléatoire de prétendre juger de l'hormonologie du cycle menstruel sur les frottis cyto-hormonaux. En effet, nombreuses sont les causes d'erreur liées à des phénomènes qui interfèrent avec cette cytologie : l'infection vaginale essentiellement, mais aussi l'influence de la progestérone, les rapports sexuels, hormonothérapie substitutive en cours etc ... Deux indices sont à la base de la lecture des frottis cyto-hormonaux : l'indice caryopycnotique et l'indice éosinophilique. Le cytodiagnostics hormonal, en dehors de la grossesse, doit être couplé à quelques données cliniques pour être instructive : la date des dernières règles, la courbe thermique, l'aspect du col, la notion de prise d'œstrogènes ou d'infection génitale basse intercurrente. D'autres dystrophies hormonales sont observées au cours de surcharges (grossesse ou prise prolongée d'œstrogènes oraux) ou de carences (ménopause naturelle ou artificielle) hormonales. Les aspects cytologiques de dystrophie hormonale régressent souvent sous l'effet d'une hormonothérapie substitutive adéquate [65, 105, 131].

1.1.5.2. LES ANOMALIES À CARACTÈRE PATHOLOGIQUE MAIS BÉNIGNES

Elles sont encore appelées cervicites ou dystrophies réactionnelles [1, 8, 31, 72]. La dystrophie se définit comme "toute situation de souffrance de tout ou partie des muqueuses génitales : exocol (C), vagin (V), endocol (E), réversible, n'ayant aucune tendance à évoluer vers la cancérisation". Ces lésions n'altèrent pas la nature des épithéliums et ce critère est fondamental pour le diagnostic différentiel. Leur collaboration avec les HPV oncogènes favorise et potentialise l'action de ces derniers. Ce sont donc des facteurs promoteurs certains dans la carcinogénèse virale du col de l'utérus. Ce qui pousse MALINAS à dire que "*le cancer ne survient jamais sur un col sain*". Trois types sont individualisés: les dystrophies inflammatoires, les dystrophies infectieuses, les dystrophies résiduelles.

a. Les dystrophies inflammatoires

La surface extérieure du col recouverte d'une muqueuse de type vaginal, participe toujours, peu ou prou, aux inflammations du vagin. La principale manifestation est l'ulcération.

Celle-ci est caractérisée par une abrasion de l'épithélium exocervical généralement au voisinage de l'orifice cervical externe. Les causes peuvent être chimiques (caustiques divers, enzymes du sperme), physiques (brûlure par une injection vaginale trop chaude, diathermo-coagulation, cryochirurgie) ou trophiques (flore de Doederlein déséquilibrée ou vaginose lactobacillaire).

D'autres inflammations non spécifiques sont observées au cours des ectropions, des ectopies, de la réparation de la jonction cylindro-pavimenteuse, des polypes ou des papillomes. Le frottis des inflammations non spécifiques présente à décrire des signes de cytolysse et une modification des noyaux. [20, 97, 105, 131].

b. Les dystrophies infectieuses

L'infection génitale basse peut être aiguë, subaiguë ou chronique. Elle peut être primitive ou se greffer sur des lésions préexistantes (ectropie, polype, etc...). Ces cervicites infectieuses font évoquer abusivement le diagnostic de dysplasie. Tout frottis sera donc interprété après un traitement local anti-infectieux et anti-inflammatoire préalable. Les aspects lésionnels associent des signes inflammatoires non spécifiques et des stigmates spécifiques de l'agent causal [36, 47, 53, 92, 93, 131].

Ces signes inflammatoires peuvent être particulièrement sévères avec des granulomes inflammatoires, des altérations cytologiques de type dysplasique et une raréfaction voire une carence en glycogène. L'absence d'atypies cellulaires, de mitoses anormales et le respect de la stratification normale de l'épithélium malpighien sont des critères permettant d'éliminer l'hypothèse du cancer.

Les stigmates cytologiques évocateurs de l'agent causal ne permettent qu'un diagnostic de présomption. Seul le prélèvement vaginal complété par les techniques sérologiques permettent d'identifier avec certitude l'agent infectieux en cause. Le frottis vaginal garde toutefois sa valeur pour le diagnostic des cervicites et vulvo-vaginites d'origine virale.

b.1. Les cervicites à Trichomonas

Souvent le trichomonas montre des granulations éosinophiles intra- cytoplasmiques. L'examen direct et la culture (milieu de DOBEL et LAIDLAW au sérum de cheval) sont impératifs pour la certitude du diagnostic.

b.2. Les cervicites mycosiques

Elles sont suspectées par la présence de cellules intermédiaires et superficielles éosinophiles à gros noyaux (pseudo-éosinophilie) associée à une cytolysse. L'examen direct et la culture (milieu de SABOURAUD) permettent l'identification des filaments mycéliens et levures.

b.3. Les cervicites à Chlamydiae trachomatis

Elles se traduisent par la présence de lymphocytes transformés et/ou de nombreux histiocytes, l'existence éventuelle d'inclusions éosinophiles intra-vacuolaires au sein de cellules endocervicales et métaplasiques. On peut noter un certain degré d'atypie malpighienne au niveau des cellules métaplasiques. La certitude du diagnostic nécessite le recours à l'immunofluorescence qui met en évidence l'existence de particules élémentaires et/ou des inclusions cellulaires.

b.4. Les cervicites virales

Les éléments cytologiques en faveur comportent une macrocytose avec hypertrophie cytoplasmique et parfois hypertrophie nucléaire, la disparition du caractère granuleux du cytoplasme, une dégénérescence hyaline et aniso-nucléose. Puis vont apparaître une nucléolyse, des particules amorphes, uniques ou multiples, intra-nucléaires et cytoplasmiques avec halos clairs périphériques et enfin une ballonnisation nucléaire avec dégénérescence vacuolaire du noyau annonçant la mort cellulaire. Ces lésions élémentaires s'associent à d'autres plus spécifiques traduisant l'effet cytopathogène (ECP) du virus en cause.

b.5. Les autres cervicites spécifiques

Les lésions tuberculeuses (granulome géantocellulaire avec nécrose caséuse) ou syphilitiques (chancre riche en tréponèmes) peuvent aussi être retrouvés sur les frottis. La biopsie est plus indiquée pour le diagnostic.

Depuis l'avènement du SIDA, l'identification des infections génitales basses inclut systématiquement (dans les pays occidentaux) la sérologie à VIH.

La guérison complète des dystrophies infectieuses se traduit par la restitution ad integrum de l'architecture des épithéliums génitaux. Lorsque le traitement n'a pas été efficace ou bien suivi, les lésions évoluent à bas bruit et prennent le nom de dystrophies résiduelles.

c. Les dystrophies résiduelles

Elles traduisent des infections mal ou insuffisamment traitées. La surinfection de ces lésions séquellaires est possible ce qui crée un cercle vicieux. Au niveau du stroma, on peut observer une sclérose hypertrophique ou atrophique. Parfois une sténose de l'orifice externe du col s'installe qui est grande pourvoyeuse de stérilité secondaire, de surinfections génitales, de dystocies.

1.1.5.3. LES ASPECTS EVOCATEURS DE MALIGNITE OU A POTENTIALITE MALIGNNE

a. Historique [17, 50, 65, 82, 97, 105]

1943 PAPANICOLAOU décrit l'existence de lésions précancéreuses du col de l'utérus.

1949 AYRE décrit pour la première fois les modifications cellulaires spécifiques rencontrées dans les infections HPV.

1953 REAGAN et al. définissent les termes de dysplasies et carcinomes in situ. PAPANICOLAOU émet les mêmes constatations que AYRE.

1956 KOSS confirme les théories émises par AYRE et PAPANICOLAOU

1962 Le premier Congrès International de Cytologie Exfoliative entérine la description de REAGAN

1969 RICHART propose les termes de C.I.N.

1976 MEISELS, évoque la filiation entre les CIN et le condylome, lésion vénérienne dont l'étiologie connue est le Papillomavirus. Le koilocyte est considéré comme l'expression de l'effet cytopathogène de HPV.

Les études en microscopie électronique ont ensuite permis la mise en évidence dans le noyau des koilocytes, de particules évoquant des capsides de HPV. En 1981 SYRJANEN constate une association étroite entre le HPV et les modifications précancéreuses et néoplasiques du col de l'utérus.

Depuis lors, des travaux se sont succédés, mettant en évidence le génome de ce type de virus au sein des dysplasies et du cancer invasif du col de l'utérus. Les classifications actuelles ont le mérite de refléter l'histoire naturelle de l'infection génitale par les Papillomavirus humains.

b. Les condylomes

MEISELS les a subdivisés en deux groupes [77] :

b.1. Les condylomes purs ou typiques ou lésions virales condylomateuses

La structure histologique de la muqueuse est toujours respectée. Les techniques moléculaires ont permis de mettre en évidence à leur niveau la présence d'HPV des types 6 ou 11 (non- oncogènes) sous forme épisomale. Le test de SCHILLER est négatif. Les frottis cervico-vaginaux montrent, outre la koilocytose, de la dystrophie, et une leucoplasie (cellules kératinisées sans noyau, desquamant peu). Ils n'évoluent jamais vers la cancérisation.

b.2. Les condylomes atypiques ou dysplasiques

L'association avec une dysplasie est fréquente. Ce sont les types 16 et 18 de HPV (oncogènes) qui ont été retrouvés à leur niveau. Ces lésions sont associées à un risque de transformation maligne.

Le test de SCHILLER et la colposcopie précisent le siège et l'étendue des zone atypiques. La dégénérescence n'apparaît que tardivement, la période de latence oscillant de quelques années à 25 ans et plus [88, 89, 90]. ZUR HAUSEN et coll. [134] ont établi l'hypothèse selon laquelle la koilocytose est transformée en cancer cervical intraépithélial de type I à la faveur d'agents mutagènes divers (au premier rang desquels le Papillomavirus en tant qu'«initiateur») puis en stade II, III et cancer invasif si le système immunitaire est défaillant.

c. Les dysplasies

C'est à Ayre (1947) que revient le mérite d'avoir appliqué les frottis comme moyen de dépistage des lésions précancéreuses du col [97, 102]. Les dysplasies désignent tout changement de maturation de l'épithélium épidermoïde. Leur critère fondamental est la disparition abrupte de la charge glycogénique caractéristique des épithéliums vaginaux et l'existence de cellules atypiques dont l'abondance n'atteint pas la membrane basale. Elles comportent, à des degrés divers, des perturbations de la différenciation, de la stratification et de la maturation des éléments cellulaires. Les études récentes en biologie moléculaire [77, 90] ont permis de détecter l'ADN d'HPV au niveau de la plupart des néoplasies intra-épithéliales du col (NIE ou CIN), des cancers in situ (CIS) et cancers invasifs du col de l'utérus.

Une continuité évolutive a été prouvée entre les divers degrés de dysplasie et entre les lésions dysplasiques et le cancer invasif. La dysplasie peut siéger au niveau de l'épithélium malpighien, de l'épithélium cylindrique ayant subi une métaplasie malpighienne ou de l'épithélium cylindrique originel. On parle d'épithélium métaplasique actif indifférencié.

RIOU, ORTH et MONSONEGO considèrent l'existence d'anomalies chromosomiques comme un critère histologique de gravité dans l'évaluation du pronostic des néoplasies intra-épithéliales [20, 77, 90, 100]. Ainsi les lésions aneuploïdes (mitoses atypiques et anomalies nucléaires des cellules basales) seraient les stigmates de véritables lésions précancéreuses. Les anomalies génétiques au niveau des lésions atypiques du col sont étudiées par la cytométrie en flux (tableau 2).

L'ADN de Papillomavirus est fréquemment retrouvé au sein de ces lésions avec les techniques d'hybridation moléculaire. Le type le plus fréquent est HPV 16. Cependant, pour LAVAL [68] une infection à HPV, même oncogène n'entraîne pas obligatoirement l'apparition d'une dysplasie.

La proportion de l'épithélium occupée par ces cellules de type basal-parabasal détermine le grade (la sévérité) des dysplasies : CIN I, CIN II, CIN III. L'interprétation des frottis dysplasiques repose sur différentes classifications. La reproductibilité de chacune d'entre elles demeure le principal écueil, que ce soit entre cytologistes différents ou parfois avec le même cytologiste. Une correspondance a pu être établie entre les classifications successivement proposées (OMS, RICHART, BETHESDA) afin de parvenir à un consensus (tableau 1).

Tableau 1 : La correspondance entre les classifications successivement usitées et le grade cyto-histologique des dysplasies avec l'épaisseur concernée de l'épithélium malpighien du col de l'utérus [18]

OMS	RICHART	BETHESDA
Condylome atypique + dysplasie légère	CIN I cellules basales - parabasales dans le 1/3 inférieur de l'épithélium	LMI de bas grade
Dysplasie moyenne	CIN II cellules basales - parabasales dans les 2/3 de l'épithélium	LMI de haut grade
Dysplasie sévère	CIN III cellules basales - parabasales sur toute la hauteur de l'épithélium mais respecte la lame basale	
C.I.S		

Chaque degré de dysplasie peut être accompagné ou non de koilocytose. Plus la dysplasie est sévère, moins la koilocytose est importante et inversement. Plus la lésion est sévère et moins bonne est la maturation. Tous les intermédiaires sont possibles entre un épithélium rigoureusement normal et un épithélioma intraépithélial. Sur un même col, toutes les lésions peuvent coexister. La difficulté est donc de diagnostiquer la lésion la plus grave.

d. Les cancers

d.1. Les signes de malignité

Ce sont la prolifération anarchique et l'invasion des tissus environnants. La cellule maligne se reconnaît par :

* *une structure anormale du noyau avec* une anisonucléose avec multinucléation ; une hyperchromasie nucléaire ; une répartition irrégulière de la chromatine ; des nucléoles saillants, volumineux, uniques ou multiples ; des mitoses nombreuses.

**des modifications cytoplasmiques avec des cellules géantes et bizarres (on parle d'anisocytose) et des troubles du rapport nucléo-cytoplasmique (équilibre fonctionnel entre le volume du noyau et celui du cytoplasme).*

PAPANICOLAOU et TRAUT (1943) considèrent le couple anisonucléose et anisocytose comme étant le fondement essentiel du "diagnostic" cytologique du cancer [97].

d.2. L'aspect général du frottis

Les cellules cancéreuses sont en règle générale accompagnées d'éléments cellulaires non spécifiques dont la présence dans les frottis fait fortement suspecter le cancer : hématies, leucocytes, histiocytes. La certitude du cancer ne peut être affirmée que par la biopsie. "La cytologie alerte, la coloscopie localise, seule la biopsie confirme le cancer " MALINAS [12, 53].

d.3. L'épithélioma in situ du col de l'utérus

Il dérive des dysplasies sévères et peut être confondu avec elles. Le diagnostic repose sur la biopsie. Les frottis sont souvent de haut grade, parfois de bas grade, ils sont même faussement négatifs lorsqu'une leucoplasie recouvre toute la lésion. Les frottis ne suffisent donc jamais au diagnostic. Le carcinome in situ ou cancer de stade 0 peut évoluer vers un cancer invasif. Dysplasies, CIS et cancer invasif peuvent coexister sur un même col et le cancer invasif peut avoir "en bordure" un épithélioma intra-épithélial ou une dysplasie [18,77]. Sur le plan anatomo-pathologique, il existe des caractères cytologiques et architecturaux de malignité; en particulier des mitoses souvent anormales existent sur toute la hauteur de l'épithélium. Le critère essentiel est le respect de la lame basale. Plusieurs variétés morphologiques de CIS existent :

- le type basal (petites cellules indifférenciées)
- le type à grandes cellules non kératinisantes (siège sur la zone de remaniement. C'est la variété la plus fréquente)
- le type à grandes cellules kératinisantes (siège plutôt en dehors de la zone de remaniement)

La recherche et l'identification de l'ADN de HPV permet fréquemment de retrouver les types 16 et 18.

d.4. Le cancer invasif du col

Il s'agit en règle générale d'un épithélioma épidermoïde, moins souvent d'un adénocarcinome. Les autres tumeurs du col sont plus rares et nous les excluons de parti pris de notre propos : sarcomes, tumeurs müllériennes, cancers métastatiques [9,12, 17, 53, 103].

Le critère histologique essentiel est l'effraction de la lame basale.

Les épithéliomas épidermoïdes représentent 90 à 95% des cancers du col [12]. Ils naissent dans la JSC, où ils succèdent à un épithélioma intra-épithélial. L'invasion est d'abord minime (épithélioma micro-invasif, qui ne dépasse pas 5mm de profondeur) puis s'accroît. Suivant la situation initiale de la zone de jonction, le carcinome épidermoïde se développe soit vers l'exocol (cancer à développement exocervical) soit vers l'endocol (cancer à développement endocervical). La tumeur peut être bourgeonnante (exophytique), infiltrante (endophytique) ou ulcéro-bourgeonnante. La diffusion est d'abord loco-régionale par contiguïté (voie sanguine) : après le col, la tumeur envahit le tissu cellulaire pelvien (paramètres surtout), et les organes voisins (particulièrement vagin, uretères et vessie). Puis elle se propage aux ganglions lymphatiques satellites (ganglions iliaques externes surtout). Au-delà du pelvis, la diffusion se fait en général par voie lymphatique (ganglions aortiques, médiastinaux et sus-claviculaires) et accessoirement par voie veineuse (en ordre décroissant : foie, poumons, squelette). Au stade d'invasion, les techniques d'hybridation moléculaire ne révèlent qu'inconstamment la présence de l'ADN des HPV oncogènes.

Tableau 2 : Les aspects comparatifs entre condylomes-dysplasies et cancers du col de l'utérus.

	Age moyen	Siège	Histogénèse	Cytologie	Cytométrie en flux	Coloscopie	Histologie	Diagnostic	Evolution	Traitement
* CONDYLOME PUR ou TYPIQUE	. 20-27 ans	- Exocol - A tous les niveaux	. Le virus se multiplie dans les cellules superficielles sans intégration du génome. Lésion productive avec infestation virale (virus avec capside)	. Koilocytes ± nombreux ou absents . Cellules dystrophiques (dyskératose, aneuploïdie)	. Biploïdie (70 %)	. Dystrophie . lode inhomogène	. Trouble de la maturation . Koilocytes	. Cytocolpo-histologique	. Régresse 50-70 % . Stable 25-35 % . Evolue 10-15 % - Récidive	. Surveillance . Rétinoïdes . Laser
* DYSPLASIE LEGRE et MOYENNE * CONDYLOME DYSPLASIQUE CIN I CIN K	. 22-30 ans	- A la périphérie d'une ectopie sur une zone de métaplasie. Lésion exocervicale qui peut évoluer sur l'endocol	. Lésion productive, virus <u>sous forme épisomale</u>	. Koilocytes nombreux . Parakératose . Anomalies nucléaires et cytoplasmiques	. Polyploïdie	. TAI . lode inhomogène	. Troubles de maturation ± troubles de la différenciation . Koilocytes	. Accessible à la pince biopsique	. Régresse 40-60 % . Stable 28-44 % . Evolue 13-17 % . Récidive	. Vaporisation . Laser
* DYSPLASIE SEVERE * CIN III * CIS	. 27-36 ans	. Sur une TAI . Progresse en périphérie et vers l'orifice	. Les cofacteurs conditionnent le degré de la CINL. Le virus <u>intègre</u> le génome des cellules basales -> expression inappropriée d'oncogènes cellulaires probables (c. myc., c. Ha Ras, erb B.R. EGF)	. Pas de koilocytes . Anomalies nucléaires . Rapport N/C élevé	. Aneuploïdie	. TAIL ± lode inhomogène ± . Lésions virales associées	. Troubles de la maturation et de la différenciation . Anomalies sur toute la hauteur de l'épithélium . membrane basale indemne +++	. Conisation	. Evolue 80-100 % . Récidive	. Conisation

1.1.6. LES ASPECTS CLINIQUES DE L'INFECTION GÉNITALE À HPV CHEZ LA FEMME, DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS.

L'infection génitale à HPV est une maladie sexuellement transmissible et qui n'entraîne le plus souvent aucun symptôme, en dehors du condylome acuminé. Elle atteint les organes génitaux externes et internes et peut intéresser téguments avoisinants (le périnée, les plis inguinaux, l'anus). Elle peut s'associer à d'autres MST, à des cervicites, à des vulvo-vaginites. Les altérations qu'elle induit au niveau du col, du vagin et de la vulve sont parfois plurifocales et des co-infections (par des HPV différents) ou des associations lésionnelles (condylomes-CIN, lésion de bas grade-lésion de haut grade) peuvent être observées.

Les techniques d'hybridation in situ ou de PCR « Southern Blot » ont même permis de déceler la présence d'HPV au sein d'épithéliums génitaux normaux. Ces infections muettes sont particulièrement et potentiellement dangereuses pour les types oncogènes de HPV car pourvoyeuses d'états précancéreux susceptibles d'évoluer vers la transformation maligne.

1.1.6.1. LES CONDYLOMES ACUMINES

Ce sont des lésions très contagieuses. Elles siègent rarement au niveau du col de l'utérus mais intéressent avec prédilection la fourchette vulvaire ; les régions vulvo-vaginale, anale et périnéale. Les plis inguinaux peuvent aussi être atteints. Il s'agit : « *d'éminences ridées et comme des excroissances de chairs* » (A. PARE), rugueuses, indolores, isolées les unes des autres, diffuses voire profuses et confluent en nappes plus ou moins étendues. Ce sont des végétations réalisant des papules rosées ou blanchâtres dont la surface est typiquement hérissée de petites digitations d'où l'appellation « *crêtes-de-coq* ». Ces verrues ou néoformations sont parfois pédiculées, elles peuvent s'épaissir et devenir exubérantes, irrégulières. Dans le vagin et sur le col, elles prennent l'aspect de tâches blanches surélevées et granitées. Le condylome acuminé ou condylome exophytique est la manifestation la plus canicaturale des lésions vénériennes d'origine virale. Il atteint l'adolescent et l'adulte jeune sans distinction de sexe. Chez l'enfant, la présence de verrues ano-génitales doit inciter à rechercher d'autres localisations (extra-génitales en particulier) chez l'enfant lui-même, l'existence de verrues chez sa mère ou toute autre tierce personne assurant le nursing de l'enfant. Cette situation peut faire suspecter par ailleurs un éventuel abus sexuel.

D'autres terrains particuliers peuvent donner une acuité particulière aux profils cliniques et évolutifs ainsi que des difficultés thérapeutiques inopinées aux verrues ano-génitales induites par les HPV : la femme enceinte, les immuno-déprimés.

Les autres variétés de condylomes sont asymptomatiques et le plus souvent découverts lors d'un bilan gynécologique (colposcopie, cytologie). Ce sont les condylomes plans, les condylomes inversés, les condylomes spiculés. [9, 12, 48, 79, 90, 95]

1.1.6.2. LES DYSPLASIES

Comme les condylomes, elles ne s'accompagnent pas de symptômes spécifiques. Elles peuvent être suspectées par d'autres affections dont on sait qu'elles font le lit de la dysplasie : les infections génitales basses (leucorrhées, prurit vulvaire, douleurs au niveau des organes génitaux externes), les polypes, l'ectropion, les kystes, les leucoplasies du tractus vulvo-cervico-vaginal [12, 52]. Les dysplasies ne sont pas contagieuses en elles-mêmes pas plus que les cancers.

1.1.6.3. L'EPITHELIOMA IN SITU (C.I.S)

Il fait partie de la classification anatomo-pathologique des dysplasies et pose un problème de diagnostic différentiel d'un intérêt capital pour le pronostic et la décision thérapeutique. En effet l'invasion peut être difficile à trouver faisant courir le risque de méconnaître un authentique épithélioma micro-invasif. Ce qui serait lourd de conséquences.

1.1.6.4. LE CANCER INVASIF

a. Au stade préclinique : le cancer micro-invasif

Rien n'est décelable tout comme pour les condylomes plans, les dysplasies et le CIS. Seul le dépistage systématique permettra de porter un diagnostic précoce et d'inciter à un traitement adapté. Du délai de prise en charge dépendent les indications et les résultats de celui-ci qui conditionnent par ailleurs les chances de survie [9, 12, 17, 53, 64].

b. Au stade clinique : le cancer invasif avéré

Ce stade signe l'échec ou la carence des stratégies de prévention de ce type de cancer dont les précurseurs sont accessibles à des traitements garantis de succès ou tout au moins susceptibles de préserver des chances de survie et un avenir obstétrical optimaux. Les principaux signes d'appel sont des métrorragies suspectes par leurs circonstances d'apparition (elles sont provoquées par les rapports sexuels ou surviennent spontanément souillant le linge), leur répétition, l'existence concomitante de douleurs pelviennes ou génitales. Leur abondance et leur aspect sont variables. Devant ces symptômes l'anamnèse peut permettre de retrouver les caractères épidémiologiques des femmes à risque pour le cancer du col de l'utérus [17] : l'âge (femme de la quarantaine), la parité (grande multipare), le niveau socio-économique bas, l'activité sexuelle précoce etc. Il faudra également rechercher l'existence des autres cofacteurs incriminés dans la maladie cancéreuse cervico-utérine. L'aspect de la lésion retrouvée dépend du mode de développement du processus tumoral (exocervical ou endocervical) et de la durée de l'évolution (formes débutantes ou formes négligées). Le bilan d'extension appréciera l'invasion loco-régionale et recherchera des métastases viscérales qu'elles soient régionales (arbre urinaire, cloison recto-vaginale, recto-sigmoïde) ou à distance (foie, squelette, poumons) ainsi que des métastases ganglionnaires. Ce bilan nécessite parfois une anesthésie générale et/ou une exploration chirurgicale. Il fait appel à des examens cliniques, biologiques et surtout radiologiques (UIV, scintigraphie, échographie, IRM, etc.). Au décours de ce bilan, le pronostic et les indications thérapeutiques sont évalués à partir de la classification de la F.I.G.O (tableau 3) qui est superposable à la classification T.N.M (tableau 3) où T indique la tumeur, N indique l'atteinte des ganglions, M indique les métastases [9, 12, 17, 53, 64].

Tableau 3 : L'équivalence entre les deux classifications [87]

UICC / FIGO	NM	DESCRIPTION
stade 0	TIS	Epithélioma préinvasif ou cancer in situ
Stade I	T1	Epithélioma limité au col
IA	T1a	Microcarcinome invasif
IB	T1b	Tous les autres épithéliomas du stade I
stade II	T2	Epithélioma s'étendant au-delà mais n'atteignant la paroi pelvienne ni le vagin inférieur
IIA	T2a	Aucune atteinte visible du paramètre
IIB	T2b	Atteinte du paramètre
stade III	T3	Extension de l'épithélioma à la paroi pelvienne ou au vagin inférieur, ou obstruction urétérale
IIIA	T3a	Pas d'extension à la paroi pelvienne
IIIB	T3b	Extension unilatérale ou bilatérale à la paroi pelvienne, ou obstruction urétérale
stade IV	T4	Epithélioma s'étendant au-delà du bassin ou envahissant la vessie ou le rectum
IVA	T4a	Extension aux organes adjacents
IVB	T4b	Extension aux organes à distance

1.1.7. LES SIGNES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DE L'INFECTION GENITALE A HPV CHEZ LA FEMME

Les aspects cytologiques et histologiques de l'infection à HPV et ceux de la CIN sont souvent intriqués. Ils traduisent les effets cytopathogènes des HPV et regroupent à des degrés divers trois types de lésions élémentaires essentielles [18, 78, 102] :

- les anomalies de maturation de l'épithélium malpighien de surface (la koïlocytose et les dysplasies -CIN)
- les condylomes
- les atypies cellulaires.

1.1.7.1. LES ANOMALIES DE MATURATION DE L'EPITHELIUM MALPIGHIEEN DE SURFACE

Elles sont à la fois d'ordre architectural et d'ordre fonctionnel.

a. Au point de vue fonctionnel

L'infection par le HPV se traduit d'abord par une intense activité cytoplasmique liée à la réplication du virus dans la cellule-hôte puis, lorsque le HPV en cause est du type oncogène, une intense activité nucléaire témoignant de la conjugaison du génome viral à celui de cette cellule.

a.1. La koïlocytose

Elle traduit la présence d'une certaine quantité d'ADN viral et parfois de capsides (virions immatures) non intégrés dans le génome cellulaire. Les koïlocytes sont des cellules bi-nucléolées ou multi-nucléolées ayant un noyau ballonné et qui présentent :

- un halo clair périnucléaire appelé vacuolisation ou cavitation. Celui-ci correspond sur le plan ultra-structural à une plage de nécrose cytoplasmique dépourvue de glycogène,
- des noyaux nombreux, parfois géants ou en grappe de raisin. Ils sont rétractés, allongés, pycnotiques, et sans halo clair au niveau de la couche superficielle (celle-ci prend par ailleurs un aspect parakératosique). Ils sont, dans la couche intermédiaire, trop volumineux, clairs ou hyperchromatiques, avec des contours plissés, des formes et des tailles irrégulières,
- un cytoplasme densifié avec des limites cellulaires particulièrement nettes.

a.2. La dysplasie

Elle exprime des atteintes profondes de la différenciation cellulaire. Au niveau de l'hépithélium exocervical normalement les cellules migrent de la profondeur vers la surface tout en acquérant des caractères discriminatifs réalisant cinq couches distinctes. L'altération des fonctions cellulaires se traduit par une inversion progressive du rapport nucléocytoplasmique des cellules appelée dyskariose. Au maximum, les cellules deviennent atypiques. Ainsi les stigmates de la CIN dysplasie sont la dyskariose et/ou la présence d'atypies cytologiques.

b. Au point de vue architectural

Ces anomalies traduisent une augmentation de l'activité mitotique et proliférative de l'épithélium. Elles sont marquées par une désorganisation cellulaire globale avec un chevauchement cellulaire, une mauvaise orientation des noyaux, une accumulation des cellules du type basal - parabasal, un épithélium épaissi avec papillomatose et acanthose, de la parakératose, des anomalies du réseau vasculaire sous-jacent. Ces lésions se traduisent à la colposcopie par des ponctuations, des mosaïques, etc.

1.1.7.2 LES CONDYLOMES

Ce sont des cellules qui associent deux types de lésions élémentaires : la koïlocytose et la parakératose. Cette dernière désigne la présence des cellules kératinisées anuclées ou cellules éosinophiles à noyau pycnotique siégeant au niveau des couches superficielles c'est-à-dire les cellules basales et parabasales. Selon la présence ou non d'une dissociation de l'activité nucléocytoplasmique, on distingue les condylomes purs ou condylomes typiques où il n'y a pas de dyskariose. L'épithélium montre une bonne maturation avec des cellules pavimenteuses à gros noyau. Les condylomes atypiques ou condylomes dysplasiques ou dystrophies condylomateuses à maturation dysplasique sont des cellules cervicales qui présentent une dyskariose traduisant l'interférence d'un phénomène de conjugaison du génome d'un agent oncogène infectieux (HPV dans le cas d'espèce) avec l'activité cellulaire des cellules jeunes et indifférenciées de l'épithélium malpighien du col de l'utérus. Or cette conjugaison confère aux cellules l'immortalité et l'anarchie d'où les mitoses « bizarres » qui caractérisent les cellules de ces frottis. Plusieurs autres variétés architecturales de condylomes existent : le condylome acuminé, le condylome plan, le condylome inversé, le condylome spiculé.

1.1.7.3. LES ATYPIES CELLULAIRES

Elles sont caractérisées essentiellement par des altérations nucléaires qui vont de l'hyperchromasie (chromatine grenue, répartie en agrégats irréguliers ou en masses compactes) au pléiomorphisme cellulaire en passant par des anomalies des mitoses et du rapport nucléocytoplasmique.

1.1.7.4. LA TOPOGRAPHIE DE CES LÉSIONS

Elles se développent pour la plupart (environ 95% des cas) sur une zone de remaniement au niveau des lèvres antérieure ou postérieure du col de l'utérus. Elles ont tendance à s'étendre dans le canal endocervical et à figurer à cheval sur l'orifice. Elles s'arrêtent brutalement avec l'épithélium

malpighien natif. Elles peuvent se développer en dehors d'une zone de remaniement, sur la surface externe du col.

Elles peuvent être multicentriques, ces différents sièges pouvant présenter le même type d'HPV ou des types différents. La lésion exposée est de degré plus faible que la lésion non vue. Le condylome acuminé, lésion exophytique, est assez rare au niveau du col de l'utérus mais plus fréquente dans les régions vulvo-vaginale, anale et périnéale. Les condylomes atypiques ou lésions de bas grade sont toujours en situation plus distale que les lésions de haut grade. La transition entre deux lésions de sévérité différente peut être brutale ou progressive, avec ou sans lésion de degré intermédiaire.

1.1.7.5. LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Certains aspects au niveau des frottis peuvent prêter à confusion avec le koilocyte, le condylome ou la dysplasie. Ce sont la métaplasie épidermoïde immature qui est une zone de maturation imparfaite de l'épithélium malpighien mais sans atypie cellulaire, l'hyperplasie des cellules basales-parabasales, l'atypie de réparation qui est une maturation normale accompagnant un contexte inflammatoire et enfin la pseudo-koilocytose qui est une cellule avec un haloclair périnucléaire ne s'accompagnant pas d'altération nucléaire et qui s'observe au cours de la trichomonase, de la candidose, etc.

1.1.8. LE DEPISTAGE DES LESIONS PRECANCEREUSES ET CANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS

Le dépistage cytologique du cancer du col constitue un programme de santé publique dont le but est de déceler les lésions précancéreuses du col de l'utérus dans une population exposée ce qui permet d'arrêter leur évolution vers le cancer invasif. [78, 88, 89, 94, 96, 100]. En présence d'une patiente présentant des symptômes, l'examen clinique fera appel à des méthodes complémentaires afin d'assurer au mieux le diagnostic et le traitement des lésions préinvasives constatées par la cytologie exfoliative.

1.1.8.1. L'EXAMEN AU SPECULUM

Il constitue le premier temps de tout examen gynécologique. Le condylome acuminé, rare au niveau du vagin et du col se manifeste par des tâches blanches un peu surélevées, granitées encore appelées leucoplasie. Les condylomes plans ne sont découverts qu'à la colposcopie. Pour les dysplasies, le plus souvent rien n'est visible. Parfois on peut observer des polypes, des kystes, un ectropion, une leucoplasie, des leucorrhées. En présence d'un CIS ou d'un cancer micro-invasif, le col est souvent apparemment normal. Un œil exercé peut déceler des foyers suspects : zone rouge, dépolie ou grisâtre, leucoplasie, ulcération. L'endocol est difficilement accessible à cette inspection.

Le cancer invasif est cliniquement évident en réalisant des bourgeons tumoraux qui débordent l'orifice externe du col, le vagin ou la vulve.

1.1.8.2. LE TEST AU LUGOL DE LAM-SCHILLER

L'épithélium malpighien du col normal contient du glycogène témoin de sa maturation normale et d'une imprégnation oestrogénique suffisante. Ce glycogène a la propriété de se colorer en brun après l'application sur le col d'une solution à base d'iode dite solution de lugol. Chez une femme en période d'activité génitale, le col se colore en acajou et est dit « lugol positif ». La présence d'un ectropion ou d'une ectopie se traduit par une zone granuleuse plus foncée, rappelant la surface d'une framboise et qui ne prend pas le lugol. Chez la femme ménopausée le col jaune pâle du fait de la carence d'imprégnation oestrogénique ne prend pas le lugol et est dit « lugol négative ». D'autres zones « lugol négatives » peuvent être liées, en période d'activité génitale à des états pathologiques bénins ou malins ne contenant pas un peu de glycogène parce que la structure de l'épithélium malpighien est anormale.

Tout épithélium « lugol positif » est normal. Le test au lugol ne permet pas de poser le diagnostic de condylome ni celui des dysplasies. Il met seulement en évidence l'existence de zones

iodonégatives (sans préjuger de la nature cytohistologique de la lésion en cause.), le siège, et l'étendue des anomalies de l'épithélium exocervical. Il n'explore pas l'endocol.

1.1.8.3. LES FROTTIS CERVICO- VAGINAUX

Leur objectif en matière de dépistage est double : examiner le plus grand nombre de cols possible parmi la population féminine exposée, et cela au moindre coût. Les frottis cervico-vaginaux permettent uniquement d'identifier les cas où un suivi et un traitement appropriés s'imposent. Ils aboutissent donc à une demande en matière de diagnostic et de traitement et qui doit être prise en charge par un plateau technique suffisant, spécialisé et bien intégré (colposcopie, anatomo-pathologie gynécologique, chirurgie gynécologique et radiothérapie). La cytologie exfoliative fait partie intégrante de la clinique et y occupe une place de plus en plus prépondérante par sa simplicité, sa précision saisissante et son prix de revient particulièrement bas. Elle n'est pas seulement un moyen de dépistage précoce et des altérations précancéreuses. Ses indications s'étendent au diagnostic bactériologique et à la recherche fondamentale en matière de biologie et de cancer. L'OMS [88, 89] estime qu'un laboratoire de Cytologie doit traiter chaque année au moins 25 000 frottis et qu'un technicien formé à rechercher des cellules cancéreuses doit pouvoir examiner 80 à 90 lames par jour.

Moyennant une formation adéquate, les frottis peuvent être effectués par différentes catégories d'agents de santé : médecins; infirmières, sages-femmes, personnel paramédical (assistantes sociales), techniciens. La collecte des frottis peut être organisée dans des établissements de soins de santé primaires (dispensaires locaux, centres de santé, centres de santé maternelle et infantile, dispensaires de prévention des maladies sexuellement transmissibles, centres de planification familiale) et les services des consultations externes des hôpitaux.

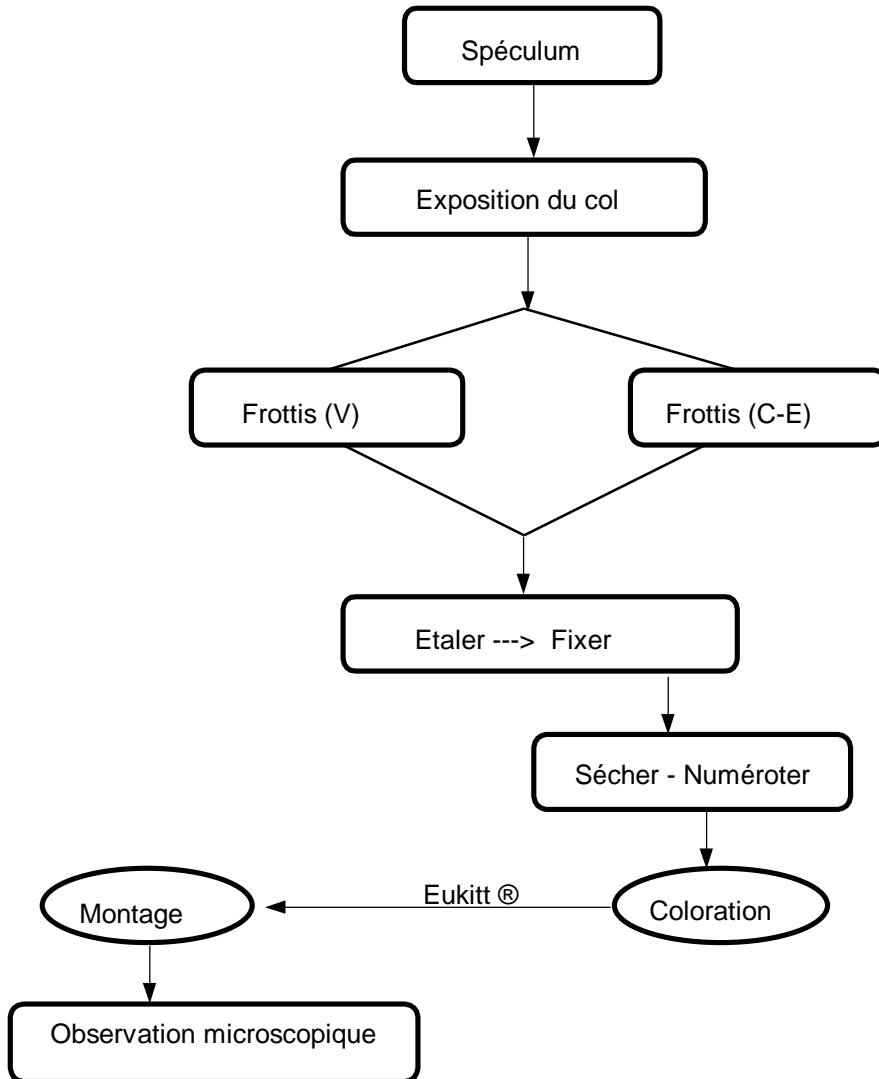


Fig 7 : Résumé des différentes étapes du test de Papanicolaou

a. Comment faire les frottis ?

Dans nos pays, les conditions idéales pour réaliser les frottis sont souvent difficiles à réunir. Un minimum d'éléments est indispensable.

a.1. Avant l'examen

L'intéressée s'abstiendra de douches vaginales, de médications intra-vaginales et de rapports sexuels durant les 24 heures qui précèdent le prélèvement. Celui-ci sera également fait si possible en dehors des règles, de métrorragies, d'infections génitales.

a.2. Le matériel

La femme dévêtue, vessie et rectum vides, est installée sur table gynécologique, en position de Trendelenburg. Sous éclairage suffisant, le spéculum choisi en fonction de l'âge et de la morphologie vulvaire, non lubrifié et stérile est mis en place de façon indolore, sans toucher vaginal préalable et on expose le col. Il faut disposer à portée de main :

- de spatules en bois d'Ayre, cytobrosses ou écouvillons (si endocol mal exposé), simples abaisse-langues en bois ;
- de lames de verre avec inscription, sur le côté dépoli, du nom de la patiente et du site de prélèvement ("C" pour exocol, "E" pour endocol, "V" pour le vagin) ;
- et d'un fixateur en spray (laque à cheveux ou Merckofix ou spraycyte)

a.3. Les prélèvements selon PAPANICOLAOU

Le col, exposé par l'ouverture du spéculum, est "mouché" avec une compresse sèche afin de le débarrasser des sécrétions qui le recouvrent.

- ***le premier prélèvement (V)*** porte sur le cul-de-sac postérieur du vagin (Fig.8). On introduit l'extrémité large ou arrondie de la spatule d'Ayre. A ce niveau s'accumulent les cellules desquamées venant du col. Les prélèvements au niveau du CDS est plus délicat chez les vierges car il faut éviter de créer des lésions de l'hymen ; les spéculums sont proscrits. Les prélèvements se feront "à l'aveugle" soit par une poire de PAPANICOLAOU, soit par un écouvillon d'ouate bien serré, soit par une petite spatule métallique de largeur ne dépassant pas un demi-centimètre. Dans tous les cas, il faudra éviter de forcer l'introduction de l'instrument, et aussi de recueillir les sécrétions du tiers inférieur du vagin notamment du tiers vulvaire (risques d'erreurs diagnostiques). Rappelons que le cancer du col et ses précurseurs sont exceptionnels chez les vierges.

- ***le deuxième prélèvement (C)*** porte sur l'exocol et singulièrement sur la zone de jonction entre l'exocol et l'endocol. Il est obtenu par grattage circulaire avec l'extrémité étroite ou lancéolée de la spatule d'Ayre (Fig.8).

- ***le troisième prélèvement (E)***, fait à l'écouvillon ou tampon monté, porte sur l'endocol (Fig.8).

Fig.8 : La technique de prélèvement des frottis cervico-vaginaux

Pour tenir compte des conditions d'exercice prévalant dans les pays médicalement sous-équipés, AFOUTOU et coll proposent d'effectuer deux prélèvements au lieu de trois : le premier frottis (V), concernant le cul-de-sac vaginal postérieur (où les cellules sont recueillies par raclage avec l'extrémité large de la spatule) et le second, frottis mixte (C-E) recueillant les cellules par grattage en faisant doucement tourner l'extrémité étroite de la spatule d'Ayre de 180° tout le long de la zone de jonction entre exocol et endocol. La spatule permet de prélever les cellules du cul-de-sac vaginal (extrémité arrondie) et de l'exocol (extrémité lancéolée). L'écouvillon est utilisé pour l'endocol. [53]

a.4. L'étalement

Le matériel recueilli doit être immédiatement étalé sur une lame de verre dépolie sur laquelle sera inscrite au crayon le nom de la patiente, son numéro d'identification, la date et le nom de la structure sanitaire. L'étalement de ces 3 prélèvements se fait en couche mince, sans retour en arrière, ni zigzag, par un mouvement régulier (linéaire pour une spatule, déroulement par une cytobrosse ou un écouvillon).

a.5. La fixation

Les frottis doivent être fixés le plus vite possible après étalement, trois procédés peuvent être utilisés :

- la fixation chimique consiste à tremper la lame dans l'éthanol à 95° ou dans un mélange d'éthanol et d'éther à volume égal ;
- le fixateur peut être une bombe aérosol ou une simple laque pour cheveux projetée tangentiellement sur la lame sans trop de force pour ne pas refouler les cellules vers les bords de lame ;
- les lames peuvent être expédiées au laboratoire de Cytologie cervicale après les avoir séchées à l'air. Elles seront alors réhydratées avec du glycérol à 50 % pendant 2 minutes, avant de les colorer.

a.6. La fiche de renseignements

Chaque lame, clairement identifiée, doit être attachée à une fiche de demande d'examen, dûment remplie. Un modèle de fiche est joint ci-après. La fiche de demande est souvent enroulée autour de la lame. Un emballage convenable est nécessaire pour empêcher que les lames ne se cassent pendant le transport.

a.7. La coloration

Le frottis consiste à étudier le contenu cervico-vaginal prélevé au fond du vagin, étalé sur lame et coloré selon des techniques spéciales. Les colorations monochromes ont été initialement utilisées, surtout pour les examens bactériologiques. Elles étaient malheureusement insuffisantes pour les études cytologiques car elles ne précisaient pas les affinités tinctoriales cytoplasmiques des cellules vaginales. Quelques exemples sont le bleu de méthylène, le bleu de toluidine, la fuschine. Elles ont été supplantées par les méthodes différentielles. Ces dernières comprennent 4 étapes essentielles : la réhydratation, la coloration nucléaire, la coloration cytoplasmique, la déshydratation. L'étude des affinités tinctoriales des cellules vaginales a permis d'établir que le cytoplasme fixe les colorants rouges (on parle d'acidophilie ou éosinophilie) et les noyaux se colorent en bleu ou en vert (on parle de basophilie ou cyanophilie). La coloration des frottis a successivement fait appel aux réactifs tels que l'hématoxyline - éosine - bleu, le May-Grünwald-Giemsa, puis à la technique de Shorr, et enfin la méthode de PAPANICOLAOU. D'autres protocoles plus modernes ont été élaborés au fil des progrès technologiques.

Motivés par le souci de prendre en compte les conditions de travail des praticiens exerçant dans les pays médicalement sous-équipés, AFOUTOU et coll proposent une technique de coloration inspirée de la méthode de PAPANICOLAOU. Ce protocole (Fig. 9) consiste à réduire le nombre de bains d'alcool et de xylol et à supprimer certains réactifs trop onéreux pour un coup moindre. L'application de cette variante n'a pas montré d'altération de la qualité tinctoriale des lames ainsi traitées [114].

Réduction de la durée
des bains d'Alcool

Réduction de la durée
du séjour des lames dans les
différents colorants retenus

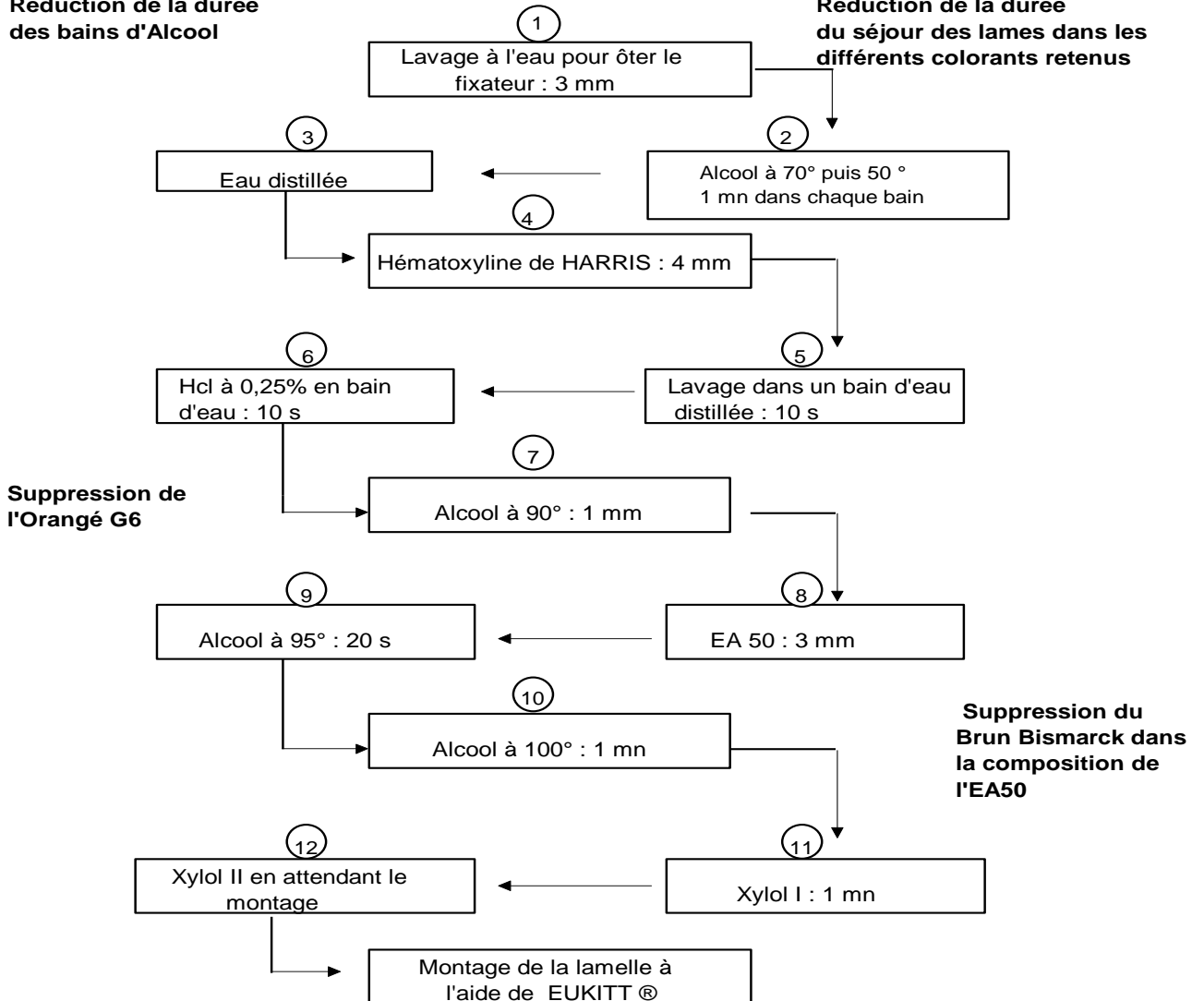


Fig. 9 : La réalisation des frotis [114]

a.8. L'examen au microscope

Les diagnostics cytopathologiques ne se font pas en un clin d'œil. L'examen d'un seul frottis exige parfois plus de trois quarts d'heure. Il sera méthodique avec d'abord un examen au faible grossissement (oculaire 10x, objectif 10 x) pour étudier l'aspect général du frottis puis un autre, à l'objectif 40 x pour étudier les détails nucléaires des cellules suspectes et regrouper le maximum d'indices pour affirmer les atypies cellulaires. Toute la lame sera passée en revue.

b. L'analyse descriptive des frottis

Les principaux indices permettant de poser le diagnostic cytologique des condylomes, dysplasies et cancers du col de l'utérus sont schématisés par le tableau 4.

Les frottis cervico-vaginaux ne sont pas indispensables pour le diagnostic des condylomes acuminés : la clinique suffit. Mais leur apport est d'un bénéfice certain pour la recherche d'anomalies précancéreuses cervico-utérines sous-jacentes.

Les condylomes atypiques ou condylomes dysplasiques ressemblent à une dysplasie et peuvent lui être associées. La maturation de l'épithélium est normale mais la koïlocytose est associée à la présence de cellules atypiques (parakératose, aneuploïdie). Certains auteurs parlent de dystrophie condylomateuse à maturation dysplasique. La dysplasie condylomateuse est une forme anatomopathologique intermédiaire entre le condylome atypique et la dysplasie légère : il n'y a pas de koïlocytes ou très peu. Divers états « borderline » existent entre les divers degrés de dysplasies ; la coexistence de lésions de grade successif est fréquente (condylome - CIN, CIN I - II, etc.). La difficulté consiste surtout à dépister la lésion la plus grave.

Devant des cellules suspectes de malignité, l'étude histologique s'impose. Au stade du cancer invasif avéré, les frottis cervico-vaginaux n'ont aucun intérêt : la lésion est visible. De plus ces tumeurs desquament mal et la nécrose, l'infection empêchent l'accès aux cellules cancéreuses. S'ils peuvent être faits, les frottis sont souvent d'allure inflammatoire, d'interprétation délicate.

L'interférence de processus infectieux est fréquente au cours de l'étude des frottis cervico-vaginaux. Ces infections peuvent conduire à poser abusivement le diagnostic de dysplasie. Elles peuvent aussi empêcher la lecture et donc l'interprétation d'un frottis car elles modifient l'aspect des cellules ainsi que la formule cytologique des frottis.

c. Le compte-rendu cytologique

Il fait appel à différentes classifications dont celle de PAPANICOLAOU et TRAUT la plus ancienne est désormais caduque. Le système de cotation cytologique de Bethesda est la plus récente des classifications. Elle distingue :

- les lésions discrètes de l'épithélium pavimenteux ou lésions de bas grade : ce sont la dysplasie légère (CINI) et les anomalies cyologiques compatibles avec une infection à Papillomavirus Humain non oncogène (koïlocytose)
- les lésions graves de l'épithélium pavimenteux ou lésions de haut grade : cette catégorie réunit la dysplasie moyenne (CIN II), la dysplasie sévère (CINIII) et le cancer in situ (CIS).

Ce système vise à simplifier les recommandations concernant la prise en charge des patientes (National Cancer Institute Workshop, 1989) [18]. La correspondance entre les diverses classifications successivement employées a été évoquée au chapitre 1.1.5.3 (page 21)

Afin de mieux prendre en compte les profils cyto-histo-pathologiques cervico-utérins retrouvés chez des femmes vivant en Afrique subsaharienne et le fait que le pronostic de ces lésions n'est pas, dans ce contexte, strictement superposable aux expériences des pays occidentaux, AFOUTOU et coll. proposent depuis 1990 une classification en 9 groupes inspirée de celle de PAPANICOLAOU et qui intègre les notions de CIN et le système de Bethesda (Tableau 4).

Tableau 4 : Définitions comparatives des lésions condylomateuses et des néoplasies intra-épithéliales (JACQUEMIERS) [85]

	NEOPLASIES INTRA EPITHELIALES				
	Condylome acuminé	Condylome plan	CIN 1	CIN 2	CIN 3
ARCHITECTURE	Hyper-papillomatose Hyper-acanthose	Normale ou épaissie	Anormale	Anormale	Anormale
Aspects cellulaires des différentes couches basales	Denses +/- mitoses anormales	Denses +/- mitoses anormales	Denses Désorganisées Dédifférenciées Anomalies nucléaires Mitoses normales ou anormales	Denses Désorganisées Dédifférenciées Anomalies nucléaires Mitoses normales ou anormales	Denses Désorganisées Dédifférenciées Anomalies nucléaires Mitoses anormales
Couches intermédiaires	Lâches Parakératose	Lâches Parakératose	Normales		
Couches superficielles	Lâches	Lâches	Normales	Normales	
Eléments cellulaires	Koïlocytes +	Koïlocytes +	Koïlocytes +/-	Koïlocytes rares	
Les lésions virales peuvent être brutalement accolées ou par passage progressif					

Tableau 5 : Classification utilisée dans le laboratoire du Pr AFOUTOU et coll depuis 1990

- Classe **OP** = Frottis non significatif (à reprendre)
- Classe **IP** = Frottis normal
- Classe **IIP (a)** = Dystrophie légère
- Classe **IIP (b)** = Dystrophie moyenne
- Classe **IIP (c)** = Dystrophie intense
- Condylome atypique / Dysplasie légère/CIN 1/lésion de bas grade de Bethesda (B1)
- Classe **IIIP (a)** = Frottis de type classe (OP) comportant des cellules atypiques (à reprendre après traitement anti-infectieux et anti-inflammatoire)
- Classe **IIIP (b)** = Dysplasie moyenne ou CIN2 = lésion de haut grade de Bethesda (B2)
- Classe **IIVP** = Présence de cellules néoplasiques évocatrices de dysplasie sévère ou cancer in situ ou CIN3 = lésion de haut grade notoire de Bethesda (B2+)

Tableau 6 : Classification utilisée dans le laboratoire du Pr AFOUTOU et coll depuis 1990

CL OP (à refaire)	Trop épais ou paucicellulaire Non significatif Infection, inflammation, superposition Lecture impossible
CL IP(frottis normaux)	Fond propre Döderlein (+) Cellules malpighiennes vaginales, exocervicales ou endocervicales normales
CL IIP (frottis infectés et/ou inflammatoires) (frottis pathologiques mais bénins)	Altérations dystrophiques hormonales et/ou réactionnelles CL IIP légère (a) : dystrophie légère CL IIP modérée (b) : dystrophie moyenne CL IIP intense (c): dystrophie intense et condylome typique (HPV non oncogène) CL IIP très intense (d) : CIN 1
CIN I (dysplasie légère)	Condylome atypique (HPV oncogène) Dysplasie légère LMI de bas grade de Béthesda
CL IIIP (frottis de précancer) (dysplasie moyenne)	Atypies suspectes CL IIIP de principe (IIIP a) : cellules atypiques ou suspectes, inflammation et/ou cytolyse - <u>à contrôler</u> CL IIIP « vraie » (IIIP b) (CIN 2) : épidermisation métaplasique atypique ou dysplasie moyenne avec ou sans maturation koilocytique
CL IVP (dysplasie sévère) (CIN III) (frottis de malignité)	Cellules néoplasiques + ou - Anisocytose, anisonucléose, dyskaryose, chromatine en mottes, un ou plusieurs nucléoles gros - <u>à biopsier</u>

d. LES LIMITES DE LA CYTOLOGIE EXFOLIATIVE

- Les faux-positifs sont rares : les parasitoses et infections locales peuvent induire des aspects suspects car la flore pathogène altère la morphologie des cellules vaginales. Ils imposent de refaire le frottis après un traitement local adapté ;
- Les faux-négatifs sont fréquents : ce fait pourrait justifier à lui seul d'effectuer deux frottis par patiente et/ou de renouveler les frottis de dépistage à intervalles réguliers lorsqu'on ne dispose pas d'un service de colposcopie.

En présence d'observations cytologiques anormales, un diagnostic définitif par l'histologie devient impératif afin d'orienter le traitement le mieux adapté.

1.1.8.4. LA COLPOSCOPIE

Temps clé du bilan gynécologique, elle utilise un appareil optique grossissant et permet de voir et de délimiter les lésions situées sur l'exocol ou la partie basse de l'endocol. Une lésion située sur l'endocol peut lui échapper. Elle guide la biopsie. Le recours à des artifices est indispensable pour l'orientation du diagnostic :

- le test au lugol (test de SCHILLER) pour étudier l'abondance du glycogène (et donc le degré de maturation) au niveau de l'épithélium malpighien ;
- le test à l'acide acétique pour rechercher une acidophilie (blanchiment de l'épithélium) témoignant du degré d'activité de l'épithélium malpighien et de vascularisation du stroma.

La colposcopie étudie donc l'épithélium de revêtement, la localisation de la jonction cylindro-pavimenteuse (JPC) encore appelée zone de transformation, le stroma cervical afin de localiser les zones suspectes mais en aucun cas elle ne peut poser de diagnostic de certitude de condylome, ni celui de dysplasie encore moins celui de cancer [28].

En fonction des différents temps de cet examen (sans préparation, puis avec produits de contraste) les images élémentaires des lésions varient : zone rouge, zone blanche, aspect de base, de ponctuation, de mosaïque, présence d'orifices glandulaires cernés, d'atypies vasculaires etc. Le compte-rendu repose sur une classification descriptive basée sur la nomenclature de la Société Internationale de Colposcopie et celle proposée par la Fédération des Sociétés de Pathologie cervicale et de Colposcopie. Il n'y a pas de correspondance absolue entre les images colposcopiques et la réalité histologique de la lésion en cause [18, 28, 78].

1.1.8.5. L'HISTOLOGIE

Seule la biopsie pose le diagnostic de cancer. Elle est impérative devant des frottis de bas grade répétés, de frottis de haut grade, de zones ou de lésions suspectes à la colposcopie. Différentes méthodes sont employées [87, 88]:

a. La biopsie à l'emporte-pièce dirigée

Ces biopsies doivent être prélevées dans les quatre quadrants à la pince de SCHUBERT et en pleine lésion. Elles doivent essentiellement concerner l'épithélium de la zone de jonction ainsi que le stroma cervical immédiatement voisin. Il faut éviter les artéfacts résultants d'une préparation mal faite par l'emploi d'un instrument approprié. La pièce doit être immédiatement immergée dans un fixateur (formol à 10 % par exemple) puis expédiée au laboratoire d'anatomo-pathologie dans les meilleurs délais.

b. Le curage endocervical

Il est préconisé pour diagnostiquer les lésions de l'endocol qui ne sont pas visibles en colposcopie. L'échantillon est prélevé avec une petite curette (curette de NOVAK) tranchante spéciale, à mâchoires carrées, en procédant par mouvements de courte amplitude et de façon minutieuse et systématique. Tout le matériel cervical, sang, mucus et débris tissulaires, doit être retiré du col avec la curette (ou un champ chirurgical), puis placé dans du formol à 10 % avant d'être expédié au laboratoire d'histopathologie

c. La conisation

Elle donne les résultats les plus exacts en vue du diagnostic. Elle consiste à étudier une série de blocs découpés dans un cône (y compris les marges) obtenue à l'aide d'un instrument biopsique à froid. Elle peut également constituer un geste curatif. La conisation doit précéder le curetage si l'on associe les deux méthodes car le curetage risque de détruire l'épithélium de la zone de jonction.

1.1.8.6. LE TOUCHER VAGINAL

Il doit succéder les explorations précédentes qu'il vient compléter. Il permet d'apprécier la morphologie du col de l'utérus et des culs-de-sac, l'existence de néoformations patentes et leurs rapports avec les voies génitales basses. L'on notera également la présence éventuelle de sang ou leucorrhées au doigtier.

1.1.9. L'EVOLUTION ET LE PRONOSTIC

Ils dépendent de la précocité et du délai de la prise en charge diagnostique et curative. Les anomalies précancéreuses du col de l'utérus (condylome atypique, dysplasies de sévérité croissante y compris CIS) se caractérisent par trois modalités évolutives : soit la régression, soit la stabilisation, soit l'aggravation ou le passage vers un grade plus sévère. [18, 78, 88, 89, 97, 105].

L'appréciation de cette évolution varie selon les auteurs car elle est guidée par les critères utilisés, les méthodes du diagnostic (cytologie ou histologie), les délais de surveillance (2 à 3 ans sont parfois nécessaires pour affirmer la disparition d'une lésion).

Globalement, l'on considère que les CIN régressent dans 25 à 35% des cas, persistent dans 60% des cas et progressent dans 10 à 15% des cas [18]. Cette évolution est bien évidemment conditionnée par le grade cyto-histologique de la lésion (tableau 7) et le type d'HPV en cause.

Tableau 7 : Evolution spontanée des CIN [18]

	Régression (%)	Persistance (%)	Progression (%)
Condylome plan CIN I	2 à 65	22 à 66	5 à 60
CIN II	28 à 62	15	30 à 50
CIN III	0 à 43		30 à 60 (voire 80)

1.1.9.1. LES CONDYLOMES

Le condylome exophytique et le condylome plan typique (HPV non oncogène) régressent habituellement sous traitement. L'aggravation vers une dysplasie est exceptionnelle.

1.1.9.2. LES DYSPLASIES

Les condylomes atypiques et les dysplasies régressent sous traitement mais peuvent s'aggraver s'ils sont négligés, mal traités ou influencés par le statut immunitaire de la patiente ou l'interférence de cofacteurs.

1.1.9.3. LE CIS

La régression spontanée est imprévisible. Non traité à temps, il devient invasif, en 5 ans en moyenne. Un traitement précoce avec des indications précises associés à une surveillance bioclinique régulière et stricte peuvent conduire à la guérison.

Les récurrences peuvent résulter de la méconnaissance d'une micro-invasion, de l'apparition d'un autre foyer malgré une exérèse complète ou succéder à la persistance d'une exérèse incomplète ou d'un foyer ectopique (forme pluri-focale). Le risque de récurrence doit guider le traitement et justifie la surveillance [53].

1.1.9.4. LE CANCER INVASIF

De diagnostic souvent tardif, il aboutit inexorablement à la mort. En effet les complications (essentiellement urinaires) sont inéluctables : compression des uretères, atteinte de la vessie. Traité précocement, la survie à 5 ans varie de 100% pour les cancers in situ, 80 à 85% pour les T1, 55 à 65% pour les T2 et moins de 10% pour les cancers de stade IV.

Les récurrences peuvent être locales (vagin, col) ou pelviennes intéressant les espaces cellulaires ou ganglionnaires. Les métastases sont rares, osseuses ou pleuro-pulmonaires.

1.1.9.5 LES TERRAINS PARTICULIERS

a. La grossesse

La survenue d'infections à HPV chez la femme enceinte peut être émaillée d'épisodes de véritables poussées condylomateuses pouvant poser le problème d'un éventuel obstacle périnéal à l'accouchement, celui d'une contamination materno-fœtale per-partum avec le risque de papillomatose laryngée et d'une condylomatose anogénitale chez l'enfant et enfin, celui du traitement de ces lésions qui ont sur ce terrain, tendance à récidiver. Les néoplasies intra-épithéliales associées ou non aux condylomes ne semblent pas aggravées par la grossesse. Une surveillance peut suffire et le traitement sera envisagé après l'accouchement. L'aggravation de ces lésions fera discuter une conisation suivie d'un cerclage prophylactique, ce d'autant que la grossesse est jeune.

b. Les immunodéprimés

Les déficits immunitaires congénitaux (syndrome de WISCOTT-ALDRICH) ou acquis (greffés, insuffisants rénaux, patients sous chimiothérapie anticancéreuse, SIDA) exposent ces individus à des lésions virales multiples, profuses, multifocales et avec une incidence accrue. Ces lésions présentent une menace accrue de transformation maligne et sont souvent rebelles à tout traitement.

1.1.9.6 LES PERSPECTIVES

Préserver la survie des femmes concernées et leur avenir obstétrical est le principal défi que se propose de relever la prise en charge précoce et adaptée des états précancéreux de la filière cervico-utérine par la vulgarisation des frottis cervico-vaginaux de dépistage. Au-delà de cette méthode qui reste la seule applicable en routine de nos jours, malgré les imperfections qu'il faut lui reconnaître, les auteurs préconisent de plus en plus le typage viral et le diagnostic immunologique des infections génitales à HPV pour accroître le rendement du dépistage ultra-précoce en détectant les types d'HPV à risque.

D'autres proposent l'étude des oncogènes viraux et cellulaires du cancer du col comme facteur prédictif de récurrence de métastases pour les cancers aux stades précoces [90, 103]. Les résultats de la prise en charge précoce des précurseurs du cancer du col de l'utérus font apparaître l'impératif et l'évidence de la nécessité d'améliorer les possibilités de ce diagnostic précoce. « Si tous les praticiens de France examinaient le col de leurs patientes, le cancer du col disparaîtrait totalement en une seule génération » Y. MALINAS [53].

1.1.10 LES INDICATIONS SOMMAIRES CONCERNANT LE TRAITEMENT

Le traitement doit inclure le partenaire. Il a un double objectif curatif et préventif. Il faudra aussi lutter énergiquement contre la surinfection génitale associée, l'inflammation cervicale sous-jacente, la présence d'autres MST et de cofacteurs.

1.1.10.1 LE TRAITEMENT CURATIF

a. Les moyens

Ils comprennent trois volets.

a.1 Les moyens physiques

Ce sont le laser (CO₂ ou Argon), la cryothérapie, l'anse diathermique, l'électrocoagulation, l'électrocautérisation.

a.2 Les techniques chirurgicales

La conisation, l'amputation du col, l'hystérectomie.

a.3 Les traitements médicaux

**** soit locaux***

Acide bi-ou trichloroacétique, Interféron (IFN), 5 fluoro-uracile à 5% (5 FU), anti-infectieux, podophylline à 10 ou 25%.

**** soit généraux***

Les immunostimulants.

Les traitements adjuvants (œstrogénothérapie, antalgiques, antibiotiques, vasoconstricteurs en cas de saignement, etc).

a.4 Les traitements combinés

Electrorésection, électroconisation, etc.

b. Les indications

Elles dépendent de la nature, de la gravité, du siège et de l'étendue des lésions. Les traitements médicaux ont une efficacité inconstante. Schématiquement :

b.1 Les condylomes

- La destruction superficielle est impérative pour les condylomes exophytiques et condylomes plans atypiques. Elle fait appel à la cryothérapie ou à la vaporisation-laser parfois la chimiothérapie locale peut suffire (condylomes acuminés non hyperkératosiques) : 5 FU, podophylline.

- L'abstention peut être envisagée pour les condylomes plans purs sous réserve d'une surveillance locale régulière.

b.2 Les dysplasies

- La destruction superficielle s'applique aux dysplasies bénignes (CIN 1 - II) de siège exocervical et confirmées par la biopsie. Elle fait appel à la cryothérapie, ou laser CO₂ , à l'anse diathermique ou aux traitements combinés.

- L'exérèse est un test de diagnostic histologique et d'épreuve thérapeutique qui s'applique aux dysplasies très étendues ou faisant évoquer le C.I.S.

b.3 L'épithélioma in situ

- Certains auteurs appliquent le laser CO₂ à des C.I.S peu étendus confirmés par colposcopie et biopsie. Le risque de méconnaître un carcinome micro-invasif sous-jacent fait déconseiller cette méthode.

- Au moindre doute la conisation et/ou l'hystérectomie s'imposent.

- La surveillance ultérieure est dictée par la hantise de la récurrence sur la cicatrice vaginale ou sur le col restant.

b.4 Le cancer invasif

- Le recours à une équipe pluridisciplinaire est indispensable : chirurgiens, radiothérapeutes, réanimateurs, psychologues, etc.

- Les indications dépendent du stade du cancer (F.I.G.O ou T.N.M) et de l'expérience des différentes écoles.

1.1.10.2. LA PREVENTION

Les mesures d'information, éducation et communication restent la base de cette prophylaxie. Le vaccin anti-HPV est à l'étude chez l'animal. Sa mise au point chez l'homme constitue un espoir car des témoins de la réaction immunitaire humorale ont été mis en évidence au niveau du sang ou même de tissus de patients infectés par les HPV [41, 51, 98, 100, 115, 130]. Outre son intérêt en prophylaxie, ce vaccin constituerait un moyen supplémentaire d'établir un lien entre le virus HPV et le cancer du col de l'utérus.

1.1.10.3 LE SUIVI SYSTEMATIQUE

Un programme de dépistage du cancer du col ne se conçoit pas en dehors d'un système de suivi fiable des femmes. Il ne s'agit pas de suivre uniquement les femmes dont le frottis initial est positif car frottis normal ne signifie pas obligatoirement absence d'atteinte pré-tumorale ou de cancer invasif [18, 88, 89]. Une éducation permanente à l'intention des femmes et de la communauté est nécessaire pour assurer le respect des rendez-vous de contrôle. L'âge du premier frottis est de 25 ans chez toute femme active sexuellement. Un second frottis réalisé un an après le premier permettra d'éviter les faux -négatifs. Le rythme sera d'un frottis tous les 3 ans jusqu'à 65 ans si les deux premiers frottis sont normaux. Les statistiques montrent qu'après 5 frottis négatifs, le risque de cancer du col est voisin de zéro ; aussi le dépistage sera arrêté après 65 ans si tous les frottis de contrôle se révèlent normaux.

Ainsi réalisé et surtout étendu à toutes les femmes, ce programme de dépistage réduirait en France le risque de cancer du col de 91 %. Une périodicité annuelle ne ferait passer l'effet du dépistage qu'à 93 % au lieu de 91 % alors qu'il en triplerait le prix. De même, en commençant le dépistage dès le premier contact sexuel, l'efficacité passerait de 91 à 91,5 % seulement. La pratique du dépistage à un âge trop précoce a peu d'intérêt et est source de gaspillage si l'on considère que la présence de cellules anormales sur un frottis cervico-vaginal est fréquente chez la femme jeune alors que l'épithélioma invasif du col est rare à cet âge; il s'agit de lésions à faible risque d'évolution vers un cancer invasif, qui ont donc toutes les chances de régresser. Pour les femmes à "haut risque", la fréquence du dépistage peut être revue à la hausse (intervalle réduit entre 2 frottis successifs) : précocité du premier rapport sexuel, multiparité, multipartenariat sexuel, tabagisme, bas niveau socio-économique, âge entre 35 et 55 ans. La rentabilité des programmes de dépistage dépend autant des groupes d'âge et du nombre de femmes examinées (le plus possible) que l'étalement de la fréquence des tests [88, 89, 94]. Ces analyses sont le fruit de réflexions publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1988 [88] et en 1993 [89].

Après une conisation, les frottis de contrôle seront d'abord annuels pendant 5 ans puis espacés tous les trois ans et des colposcopies seront associées à cette surveillance [53].

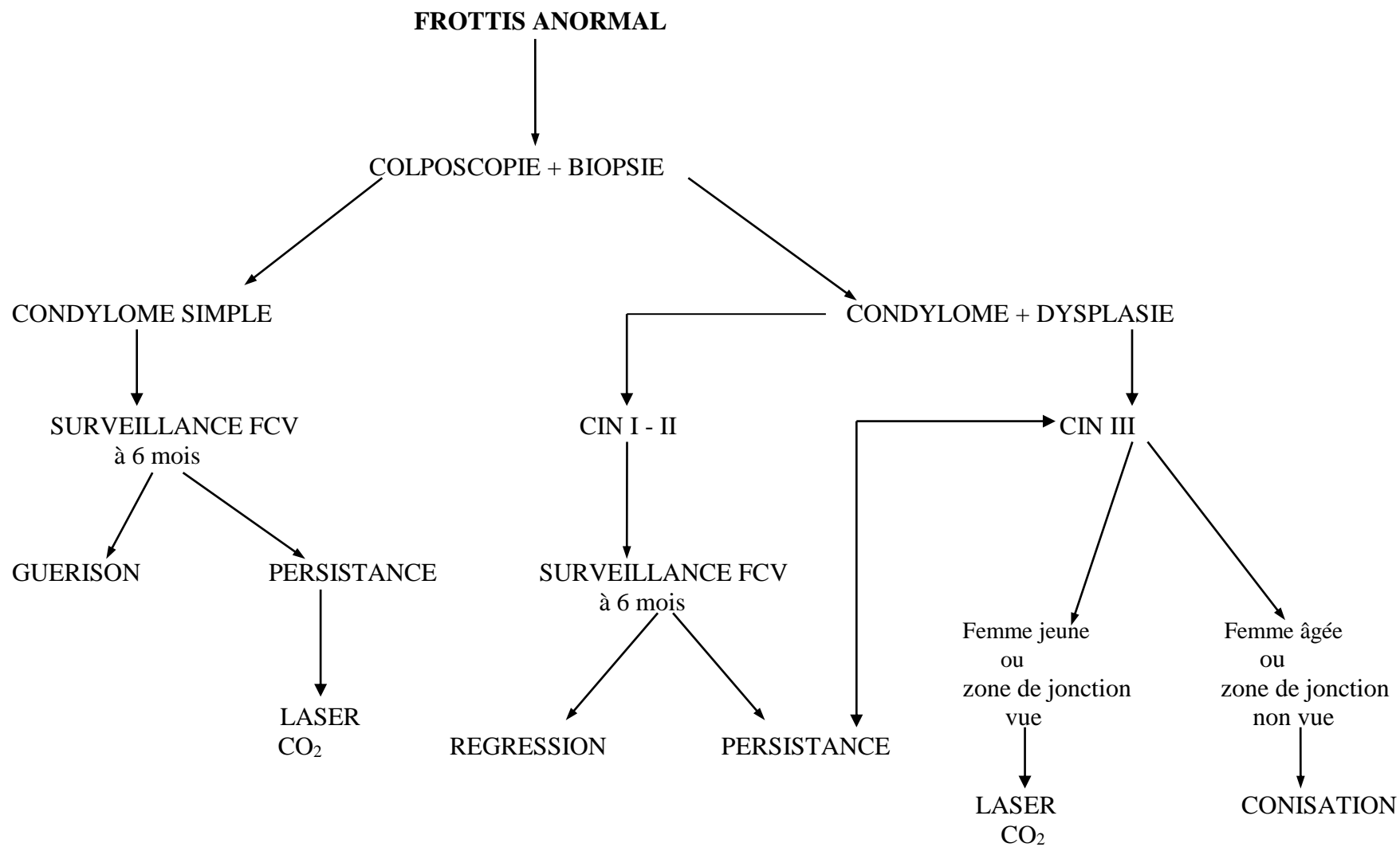


Fig 10 : Conduite à tenir en cas de frottis pathologique [85]

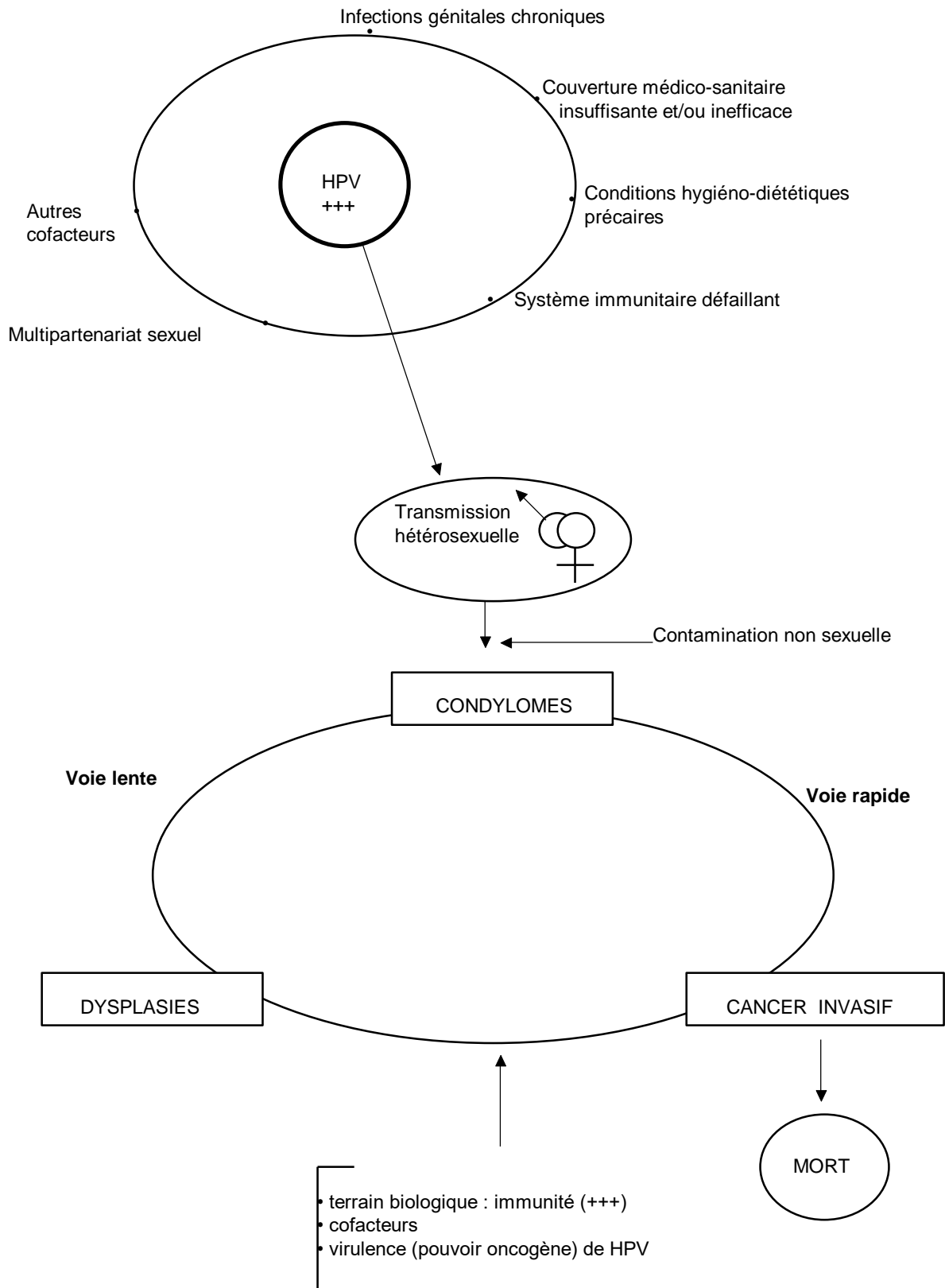


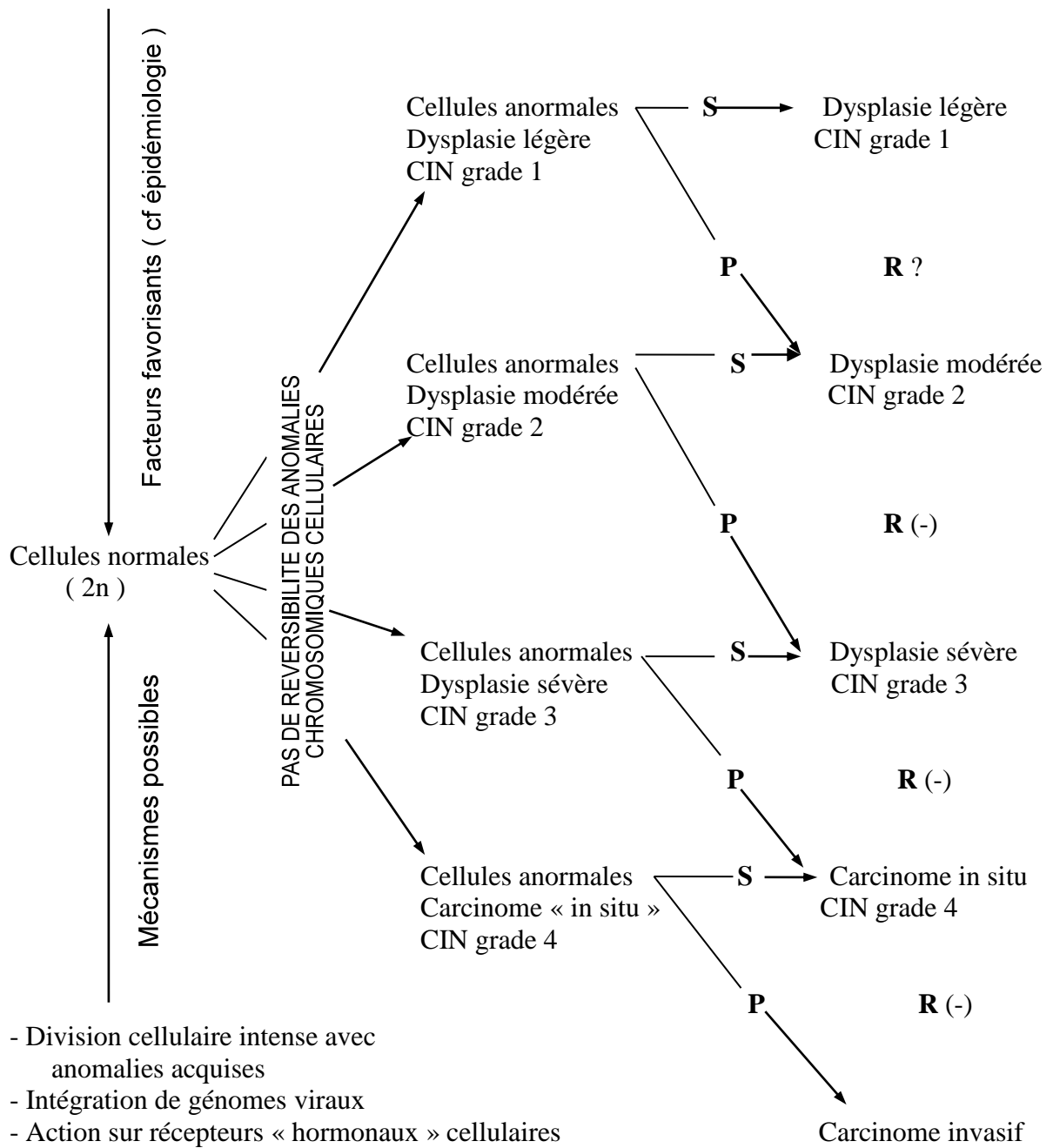
Fig.11 : Le déterminisme de la maladie cancéreuse cervico-utérine

1.2. PHYSIOLOGIE ET ETIOPATHOGENIE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS ET SES PRECURSEURS

1.2.1. L'HISTOIRE NATURELLE DES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET CANCÉREUSES DU COL DE L'UTÉRUS

MALINAS affirme que « le cancer ne survient jamais sur un col sain ». En effet la filiation entre l'infection à HPV, les lésions précancéreuses et le cancer du col de l'utérus a été établie au décours de la mise en évidence et de la caractérisation de HPV au sein de ces différentes pathologies par les techniques de biologie moléculaire [18, 68, 79, 90, 100]. Nous avons aussi souligné que ces lésions précancéreuses étaient réversibles et presque toujours curables. Les trois modalités évolutives qui leur sont associées ont été évoquées.

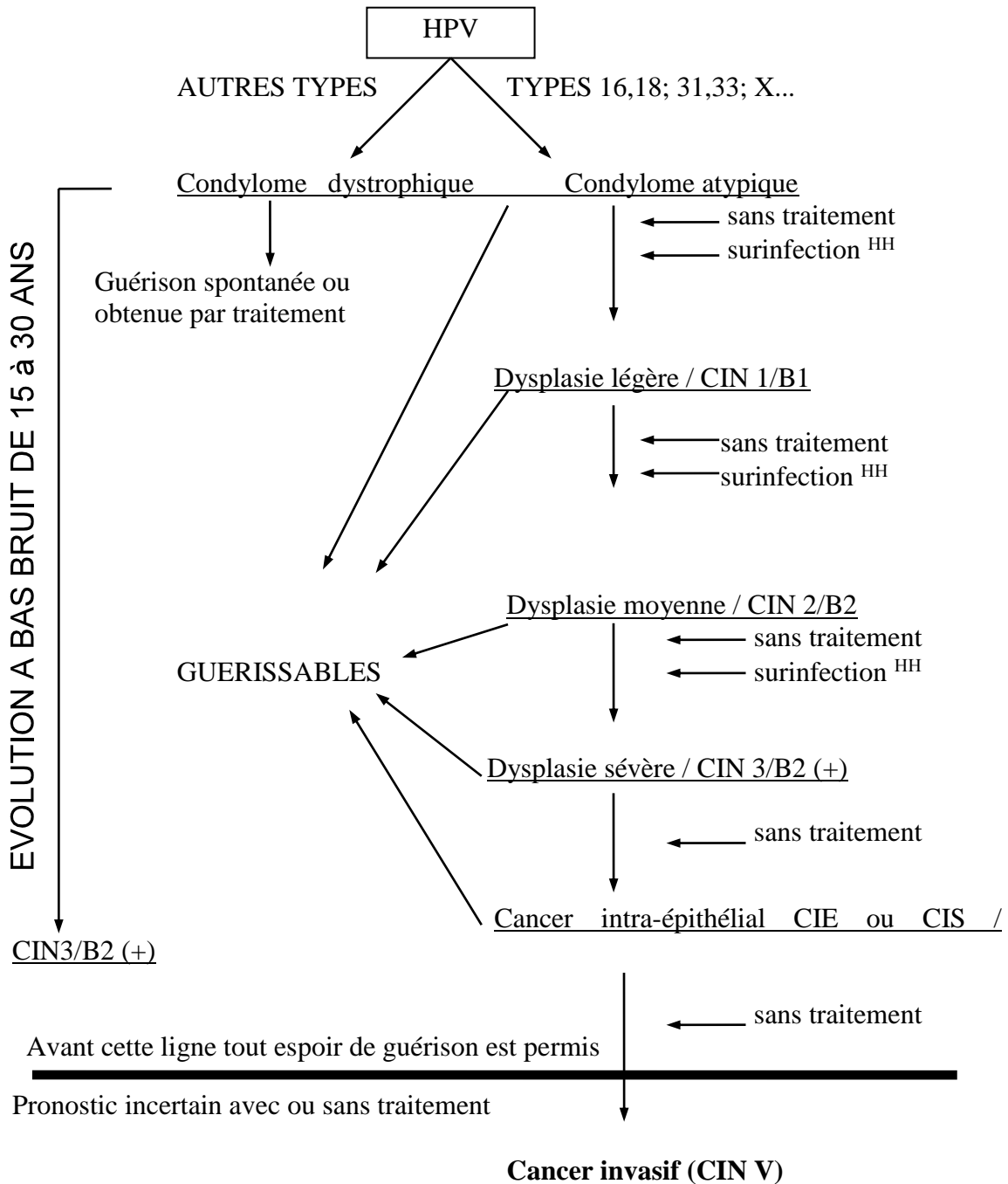
La progression condylome (atypique) - dysplasies - cancer invasif peut être rapide ou progressive étalée sur 15 à 30 ans en l'absence de tout suivi. Le risque de cancérisation d'un tissu vivant étant d'autant plus élevé qu'il est immature et siège de mitoses, l'on conçoit que la zone de jonction cylindro-pavimenteuse qui présente ces caractéristiques soit une cible privilégiée pour le processus cancéreux. En présence d'une infection génitale par des HPV oncogènes, de facteurs de risque exogènes, de circonstances biologiques endogènes, les altérations cytologiques de l'épithélium cervical peuvent évoluer vers la maladie cancéreuse cervico-utérine. La connaissance de ces différents paramètres physiopathologiques et étiopathogéniques qui concourent au déterminisme du cancer du col et ses précurseurs est indispensable pour bien définir les stratégies de gestion et les politiques de dépistage préventif de ces pathologies. L'évolution des concepts est résumée par les figures 12 et 13 qui rendent compte par ailleurs des classifications lésionnelles anatomocliniques successivement appliquées avec l'apport des techniques de biologie moléculaire.



- Division cellulaire intense avec anomalies acquises
- Intégration de génomes viraux
- Action sur récepteurs « hormonaux » cellulaires

R = Régression **S** = Stabilisation **P** = Persistance (des facteurs carcinogènes)

Fig 12 : Conception classique de l'Histoire Naturelle du cancer du col de l'utérus



- ^H Inducteur
- ^{HH} Principal promoteur
- CIN = Cervical intra-epithelial neoplasia
- CIE = Cancer intra-épithélial (CIE = CIS)
- CIS = Cancer in situ (CIS = CIE)
- B1 = Lésion de bas grade de Bethesda
- B2 = Lésion de haut grade de Bethesda
- B2 (+) = Lésion de haut grade notoire de Bethesda

Fig. 13 : Conception Actuelle de l'Histoire Naturelle du cancer du col de l'utérus

1.2.2. L'EPIDEMIOLOGIE DES LESIONS PRECANCEREUSES ET CANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS

Elles posent de véritables problèmes de santé publique. Les lésions génitales induites par les HPV sévissent de façon endémique à travers les cinq continents.

1.2.2.1. L'INFECTION A HPV ET LES CONDYLOMES GENITAUX

BODY et LANSAC [18] considèrent les infections à HPV comme étant la principale lésion détectée dans les frottis cervicaux dans les pays industrialisés. Leur fréquence serait de 31 % chez les femmes de moins de 21 à 25 ans et leur incidence se serait accrue de façon notable ces dix dernières années. Pour BECKER et CHUANG [29], la prévalence des infections HPV n'a cessé d'augmenter depuis 1960. MONSONEGO [78] estime que les condylomes sont en progression constante à travers le monde : leur nombre serait passé aux USA de 1 million en 1982 à plus de 6 millions de cas en 1986. En Angleterre, l'incidence serait passée de 46/100 000 en 1976 à 56/100 000 en 1986. En Europe, la survenue de condylomes génitaux serait particulièrement fréquente entre 20 et 40 ans avec un maximum à 28 ans, ce qui correspond aux périodes d'activité sexuelle, à l'usage des contraceptifs, aux grossesses et aux risques majeurs d'infections génitales.

1.2.2.2. LES LESIONS PRECANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS

Les CIN sont une pathologie fréquente [18] : 5 nouveaux cas pour 1000 femmes d'âge inférieur à 40 ans selon BODY et LANSAC, 29 à 65 pour 1000 selon KAUFMAN et FELDMAN. D'après l'OMS, la prévalence et l'incidence du CIS atteignent leur maximum vers 30-40 ans mais ne sont pas rares de 60 à 70 ans. La tranche d'âge de prédilection des dysplasies est de 20-29 ans, l'incidence diminuant entre 50 et 60 ans pour remonter à partir de 70 ans. En définitive, l'on considère que la présence de cellules anormales sur un frottis cervico-vaginal est très fréquente chez la femme jeune alors que l'épithélioma invasif du col est rare à cet âge [18, 88, 89].

1.2.2.3. LE CANCER DU COL

Le cancer invasif du col de l'utérus est le premier des cancers féminins pour l'ensemble du monde. 500 000 nouveaux cas par an lui sont attribués, souvent mortels [5]. En France, l'on déplore environ 6000 nouveaux cas par an et 2000 décès lui sont attribués [94]. BODY et LANSAC [18] estiment que le cancer du col occupe par son incidence la 5e place et par sa mortalité la 7e place parmi les cancers de la femme. L'incidence du cancer invasif du col est très faible avant 25 ans, augmente vers 35-40 ans et atteint son pic à partir de la cinquantaine jusqu'à 70 ans [88, 89]. Cette incidence culmine entre la 3^e et la 6^e décades de la vie [56, 57].

D'après l'OMS [88, 89], les 3/4 des femmes souffrant d'un cancer du col de l'utérus habitent dans les pays en développement. Au Sénégal, en 1974, le pic d'incidence se situait entre 50 et 60 ans [64]. Les expériences réalisées à Taïwan [74] et dans les pays hautement médicalisés montrent que la mortalité par cancer du col de l'utérus décroît significativement lorsque 60 % de la population exposée bénéficie du dépistage de masse [88, 89, 94]. Les résultats de certaines études ont montré que le carcinome in situ comporte des chances de régression fortes chez les femmes jeunes mais ces chances sont plus faibles (quoique non négligeables) chez les femmes plus âgées. Dans les pays du Nord, la probabilité d'évolution des lésions malpighiennes du col est appréhendée, depuis l'avènement des techniques de génotypes des PVH, sous l'angle de la présence ou non de l'ADN des Papillomavirus au sein des lésions [29, 99, 109, 118]

Même si le typage viral demeure une méthode onéreuse, il a permis de dégager des remarques qui suscitent des enjeux nouveaux concernant le dépistage du cancer du col et ses précurseurs. En effet, LORINCZ [29], en 1992 a constaté que 10 à 20 % des femmes à cytologie normale apparaissent HPV DNA positives. DE VILLIERS [29], en 1987, quant à lui a remarqué

que la positivité pour la présence d'ADN de PVH décroît avec l'âge et est inversement corrélée au grade cytohistologique des lésions. De plus, les taux de régression des CIN seraient inversement proportionnels à la sévérité du grade cytohistologique [78].

Les tests d'hybridation moléculaire ne sont pas infaillibles et leur rentabilité est étroitement liée à des exigences de sensibilité et de spécificité qui conditionnent la validité des résultats auxquels ils permettent de parvenir.

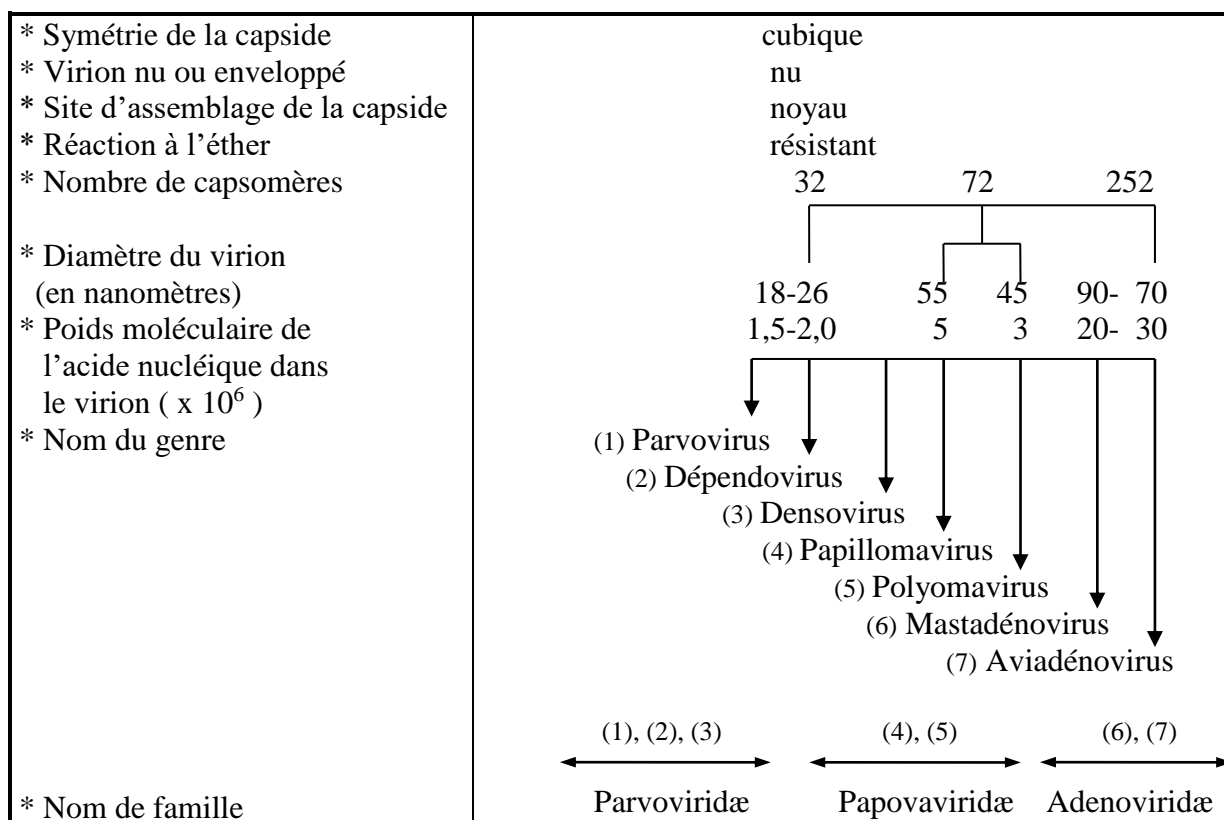
1.2.3. LES PAPILOMAVIRUS HUMAINS

Ce groupe viral est connu depuis l'Antiquité et les manifestations pathogènes qui lui étaient attribuées étaient bénignes pour la plupart. L'hypothèse de leur pouvoir oncogène (au niveau génital en particulier) a relancé l'intérêt qui était porté jusqu'alors à ces virus [19, 20].

1.2.3.1. LA TAXONOMIE

Les Papillomavirus Humains appartiennent à la famille des Papovaviridæ (Tableau 8). Ce sont des virus de petite taille et très stables. Ils se multiplient à l'intérieur du noyau des cellules cibles. Ils se caractérisent par leur tropisme pour les kératinocytes des épithéliums malpighiens, kératinisés ou non kératinisés [39, 90, 129].

Tableau 8 : La classification des virus [113]



1.2.3.2. LES CARACTERES STRUCTURAUX

La capsid de ces virus, non enveloppée, est icosaédrique, de symétrie cubique avec 72 capsomères. Elle contient un ADN bicaténaire de 3 à 5,2.10⁶ daltons qui se présente sous forme superhélicoïdale ou circulaire (structure relâchée par rupture d'un des deux brins) et est constituée de 8000 paires de nucléotides. Le diamètre des capsomères est de 45 à 55 nanomètres. Les PVH possèdent un antigène interne de groupe détectable par déviation du complément et des antigènes spécifiques de type à la surface de la particule virale [39, 48, 55].

Ce sont surtout les techniques d'hybridation des acides nucléiques qui ont permis de relier les différents types de PVH aux différentes localisations et formes cliniques. Ces types de PVH sont classés selon leurs séquences d'ADN dont une semble commune à tous [134].

1.2.3.3. LES CLASSIFICATIONS

Les PVH ou HPV ont une grande spécificité d'hôte, de tissu et de cellules. L'intérêt de ces critères dans la classification de ces virus a été relégué au second plan avec l'introduction du clonage moléculaire des ADN viraux à partir des lésions. Ces méthodes ont permis d'identifier au cours de ces 17 dernières années, 73 génotypes différents sur la base d'une homologie inférieure à 50 % entre leurs génomes [39, 48, 55, 134]. Cette homologie est étudiée après hybridation en milieu liquide et traitement des hybrides par la nucléase S1 dans des conditions moyennement strictes: Tm 42°C au lieu de Tm 10°C [90]. Les PVH sont classés en 3 groupes selon le pouvoir oncogène qui leur est attribué.

- les PVH dits à haut risque sont fréquemment associés aux lésions de haut grade et à certains cancers invasifs précliniques. Les types actuellement incriminés sont les PVH 16 (le plus fréquent) et 18 ;

- les PVH dits à faible risque sont plus volontiers associés aux lésions bénignes (verrues, papillomes, condylomes plans) et à celles de bas grade. Il s'agit de PVH (1, 2, 3, 5, 6, 10, 11, et 13) ;

- les PVH dits à risque intermédiaire : les études sont en cours pour les inclure dans l'un des deux groupes précédents car leur potentiel oncogène est mal élucidé. Il s'agit des HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52).

1.2.3.4. LES PROTEINES VIRALES

Elles jouent un rôle capital dans la carcinogénèse virale. Le phénotype cancéreux résulte d'une perturbation des mécanismes de régulation de l'expression des oncogènes cellulaires (c.onc), au niveau des protéines virales. Les oncogènes sont les supports de l'action transformante maligne indirecte des agents carcinogènes. La séquence nucléotidique du génome des PVH connus est faite d'acides aminés organisés en différentes régions fonctionnelles [39, 48, 55, 90, 134].

** La nucléocapside des PVH est composée de deux protéines :*

- La protéine majeure (54 000 Da)

- La protéine mineure (43 000 à 53 000 Da)

Ces protéines comportent des antigènes spécifiques de genre et des antigènes spécifiques de type. Elles sont à l'origine de la formation d'anticorps spécifiques après une primo-infection, et de l'élévation du titre en anticorps après une réinfection ou une réactivation. Tous les virus induisent ces phénomènes sur lesquels reposent leur diagnostic sérologique (ELISA).

Fig. 15 : The structure of the genome as schematically depicted for HPV 18 DNA
(courtesy of F. Hoppe-Seyler). [134]

** Toute l'information génétique des PVH se trouve localisée sur un seul brin d'ADN*

Ce brin contient environ 10 cadres ouverts de lecture ou phases ouvertes de lecture (POL), les anglosaxons parlent de «Open Reading Frame» (ORF). Ces POL sont classés en précoces («Early») ou tardifs («Late») selon leur localisation au niveau du génome et la rapidité de leur expression dans le cycle viral. Les POL ont des régions conservées qui codent pour des protéines structurales ou non structurales.

- Le cadre précoce de lecture ou région E : il représente 45 % du génome et contient 8 ORFS (E1 à E8). Ceux-ci codent pour des protéines non structurales intervenant dans la réplication virale (E1, E2), le contrôle de celle-ci (E2, E4) et le processus de transformation cellulaire (E5, E6, E7, E8). (Fig. 15). Ces POL sont exprimés avant le début de la réplication virale.

- Le cadre tardif de lecture ou région L : il représente environ 40 % du génome et contient 2 ORFS (L1 et L2). Ceux-ci codent pour les protéines constitutives de la capsid virale. Ces POL sont exprimés après la réplication. (Fig. 15)

- Les 15 % restants du génome correspondent à des régions moins bien systématisées ou non codantes (R*NC). Elles contiennent l'origine de la réplication de l'ADN viral ainsi que des éléments contrôlant la transcription des gènes précoces («Long Control Region» ou LCR) ou longue région de contrôle.

1.2.3.5. LE POUVOIR PATHOGENE HUMAIN DES PVH

A l'exception du virus du Papillome bovin (VPB), les Papillomavirus ne peuvent être cultivés *in vitro*. Les Papillomavirus ont une spécificité d'hôte, de tissu, et même de cellules : *in vivo*, ils ne peuvent réaliser un cycle de multiplication productif que dans des cellules épithéliales différenciées (kératinocytes). Le modèle expérimental le plus étudié a été celui du Papillome de SHOPE (Papillome du lapin cottontail décrit initialement par SHOPE en 1933).

Les PVH infectent spécifiquement les kératinocytes constituant la population germinale des épithéliums malpighiens, kératinisés ou non kératinisés, c'est-à-dire des cellules épithéliales malpighiennes qui se multiplient, donc, peu différenciées [90, 134]. Dans les lésions cervicales, l'infection débute électivement au niveau de la jonction entre les épithéliums malpighien et glandulaire, cette zone étant celle où les cellules basales sont le plus vulnérables car peu différenciées. La multiplication des PVH, *in vivo*, est étroitement liée à l'expression de la différenciation terminale de la cellule hôte. L'infection virale évolue selon deux éventualités [78, 90,134] :

- soit la cellule porteuse du génome viral subit un processus normal de différenciation, devient permissive au virus, et assure la réplication. Le virus infecte alors les cellules voisines induit une prolifération virale d'autant plus importante que la cellule est relarguée en surface et kératinisée. La lésion condylomateuse s'établit. Les cellules contiennent des inclusions nucléaires et périnucléaires denses et irrégulières. La rupture de ces cellules libère les virions dans le milieu extérieur;

- soit le génome viral intégré au génome cellulaire altère les fonctions de la cellule du fait de l'action de mutagènes divers. Des protéines anormales et des mitoses anarchiques s'en suivent. La cellule est transformée, ne produit plus de virus mais peut garder un grand nombre de copies partielles ou totales de l'ADN viral.

Les lésions observées sont ainsi soit productives de virus, soit non ou peu productives de virus. La réplication virale ne s'effectue pas dans les cellules en division. La multiplication avec synthèse complète du virion ne s'observe que si la cellule est bien différenciée et elle débute dans les couches intermédiaires de l'épithélium.

Lorsque le virus persiste à l'état latent dans l'épithélium, son génome peut être sous forme épisomale ou intégrée : l'ADN viral peut être détecté sous forme plasmidique (épisomale)

dans les cellules des lésions bénignes. Il est sous forme intégrée dans les cellules cancéreuses, ce qui rend sa détection par clonage d'acides nucléiques aléatoire.

Mis à part les condylomes génitaux plans et acuminés transmis sexuellement, les PVH sont impliqués dans la papillomatose laryngée, les verrues cutanées, l'épidermodysplasie verruciforme.

1.2.3.6. LA TRANSMISSION

a. Les hôtes naturels

Les Papillomavirus existent chez le lapin, le chien, le cheval, le cerf, les bovins et l'homme.

b. Les modes de la contamination

La transmission *directe* est la plus fréquente : les végétations sont habituellement transmises à l'occasion d'un rapport sexuel. Les infections génito-anales par PVH sont fréquemment associées à d'autres MST avec lesquelles elles partagent leurs caractères : épidémiologiques. La transmission *indirecte* (non sexuelle) [135] ne joue qu'un rôle restreint: il peut s'agir d'auto-contamination, de contamination iatrogène, de transmission foëto-maternelle (transplacentaire ou perpartum) ou d'autres plus rares.

c. Le réservoir de virus des lésions génitales HPV induites

Il est strictement humain. La contagiosité est relativement élevée : 65% des partenaires d'individus atteints sont eux-mêmes porteurs de condylomes ano-génitaux [18, 78, 95]. Cette contagiosité paraît d'autant plus grande que les lésions sont récentes. L'état cancéreux et ses précurseurs (dysplasies) ne sont pas en eux-mêmes transmissibles sexuellement.

d. L'incubation

Le délai de latence entre l'inoculation du virus et l'apparition des manifestations cliniques peut varier de quelques semaines à quelques mois avec une moyenne de 3 mois environ pour les condylomes, de quelques mois à plusieurs années pour l'apparition de dysplasies et du cancer.

1.2.3.7. LE POUVOIR ONCOGÈNE DES PVH

Il a été initialement suggéré par plusieurs constatations [39, 90, 134]. Dans le monde animal, la dégénérescence du papillome de SHOPE du lapin (25% des cas), de la papillomatose digestive du bovin et du papillome œsophagien du chat ont fait l'objet de plusieurs publications. Chez l'homme, la dégénérescence de l'épidermodysplasie verruciforme, de la papillomatose laryngée, des lésions condylomateuses ont été abondamment décrits.

Secondairement, ce potentiel oncogène a été plus amplement exploré in vitro sur des lignées cellulaires de culture : Hela, Caski, Siha. Ces études ont suggéré que le génome viral des PVH serait maintenu dans les cellules malpighiennes sous la forme d'épisomes multiples et que la prolifération cellulaire, à l'origine des tumeurs, serait liée à l'expression de la région E, en particulier des gènes E6 et E7. La multiplication virale se traduit par la répllication végétative de l'ADN viral, l'accumulation intracytoplasmique des produits du gène E4, la synthèse des protéines L1 et L2 et l'assemblage des particules virales.

Lorsque la maturation cellulaire est suffisante, la multiplication virale accompagnée de koïlocytose peut s'effectuer normalement et l'infection est transmissible. Lorsque la maturation cellulaire est fortement perturbée ou absente (dysplasies sévères, carcinomes in situ), la production de virions se tarit. Les PVH oncogènes sont caractérisés par leur capacité de provoquer une aneuploïdie qui confère aux lésions cervicales leurs caractères histologiques anormaux et leur potentiel invasif. Ces lésions regroupées sous la dénomination de néoplasies

intra-épithéliales sont caractérisées sur le plan histologique par une désorganisation de l'architecture tissulaire, un pléiomorphisme nucléaire, la présence de mitoses anormales, une dyskariose (trouble de la maturation cellulaire) comme nous l'avons vu. Ces modèles expérimentaux ont été également l'occasion d'approfondir les connaissances sur le mécanisme intime de fonctions biologiques, telles que le cycle cellulaire et sa régulation, l'expression des oncogènes ainsi que le déterminisme des clones malins.

Les hypothèses concernant l'oncobiologie des cancers en général sont sans cesse réévaluées à la lumière des innovations technologiques dans le domaine de la biologie moléculaire. Le phénomène cancéreux offre encore bien des mystères à percer avant de pouvoir enfin mettre à la disposition des cliniciens les stratégies préventives et curatives les plus efficaces.

1.2.3.8. LES MOYENS D'ETUDE DES PVH

En l'absence de possibilités de cultiver ces virus, le diagnostic des infections HPV repose sur deux méthodes principales :

* *La microscopie électronique* grâce à laquelle les particules virales peuvent être visualisées dans le broyat ultrasonné d'une tumeur riche en kératinocytes. Elle permet aussi d'y rechercher des antigènes viraux en immunofluorescence ou par réaction immunoenzymatique à l'aide d'immunsérums à spécificité large provenant de lapin ou de cobaye.

* *Les techniques de biologie moléculaire* (PCR, Hybridation in situ, etc...) qui sont capables de détecter au sein des tissus, des quantités d'A.D.N viral aussi minimes qu'une copie de génome par cellule et cela même en l'absence d'antigènes ou de particules virales . Pour ce faire, l'A.D.N. du tissu est extrait et soumis à une digestion par des enzymes de restriction puis à une migration par électrophorèse en gel d'agarose. Dans les fragments d'A.D N ainsi séparés, on recherche alors des séquences virales par hybridation à l'aide de sondes d'A.D.N de PVH séparés par clonage dans un plasmide bactérien et marquées par des éléments radioactifs (sondes chaudes) ou non (sondes froides) (Fig. 16).

Comme pour toute maladie virale, l'apport du **diagnostic immunologique** par la mise en évidence d'une ascension du titre des anticorps spécifiques est capital. Les différentes techniques consistent à objectiver in vitro des témoins de la réaction immunitaire humorale au niveau du sang ou même des tissus infectés. La recherche de marqueurs sérologiques spécifiques des HPV est en cours et suscite des espoirs concernant la mise au point éventuelle d'un vaccin anti-HPV [41, 51, 98, 100, 115, 130].

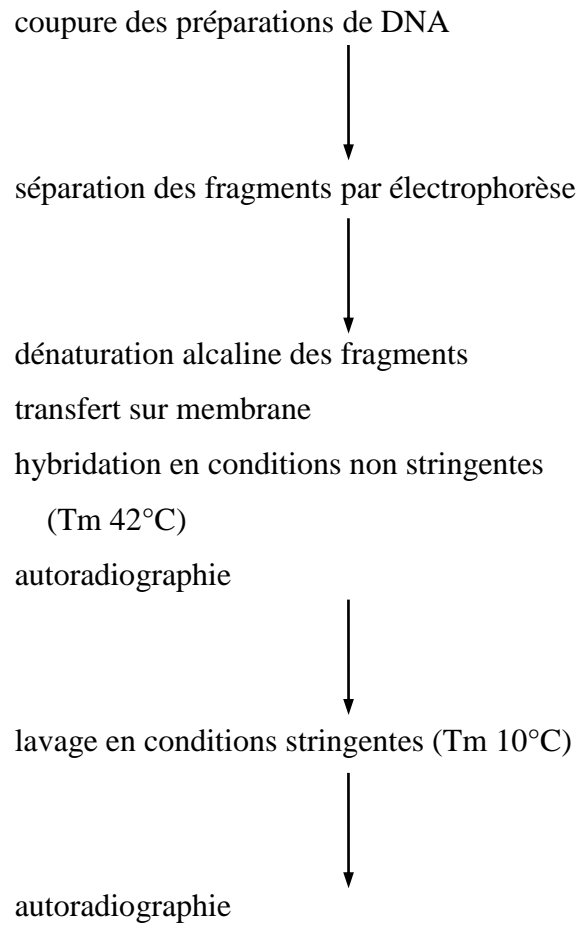


Fig. 16 : SOUTHERN-BLOT HYBRIDATION [102]

1.2.4. LE ROLE DES COFACTEURS DANS LE DETERMINISME DE LA MALADIE CANCEREUSE CERVICO-UTERINE

L'étiologie exacte du cancer du col de l'utérus est inconnue bien qu'il existe un lien très net entre ce cancer et les infections du col à Papillomavirus Humain (PVH). Cependant, toutes les femmes infectées par ce virus ne développent pas la maladie cancéreuse cervico-utérine. Les stratégies de lutte contre ce cancer n'ont pas pour le moment d'impact direct sur les facteurs de risque (multipartenariat sexuel, parité, tabagisme) associés aux stades précancéreux du cancer du col. La valeur de ces paramètres en tant qu'indicateurs épidémiologiques du risque pour ce cancer tend à être supplantée par l'âge et la situation socio-économique des femmes. Ces facteurs de risque, considérés individuellement, ne sont pas en eux seuls suffisants pour l'induction du phénotype malin. Ils agissent en fait de concert, dans une synergie qui peut être additive et/ou potentialisatrice s'influençant mutuellement. (Fig. 14)

MONSONEGO [78,79] distingue les cofacteurs I ou facteurs d'exposition aux virus et les cofacteurs II ou facteurs potentialisant la virulence virale.

1.2.4.1. LES COFACTEURS I OU FACTEURS D'EXPOSITION AUX VIRUS

Ce sont des facteurs locaux, ils facilitent le contact du virus avec les cellules parabasales en fragilisant la muqueuse, ce qui perturbe la réparation et la régénération de l'épithélium malpighien normal. Ils favorisent donc la réceptivité cellulaire à l'action des PVH oncogènes. L'infection chronique y contribue par ailleurs en tant que facteur d'immunodépression cellulaire locale. Ces facteurs sont représentés par: l'ectropion, les cervico-vaginites à répétition, les irritations chroniques du col (HSVII, CMV, EBV, chlamydioses, parasitoses et autres MST), les microtraumatismes sexuels.

1.2.4.2. LES COFACTEURS II OU FACTEURS POTENTIALISANT LA VIRULENCE VIRALE

Ce sont des facteurs généraux c'est-à-dire d'ordre systémique. Ils facilitent la maturation et la réplication des virions au sein des lésions bien différenciées. Ils créent et majorent le risque d'altérations de la nature et de l'immunité locale des épithéliums génitaux.

a. Les facteurs liés aux comportements

Le risque relatif (RR) lié à l'activité sexuelle dans la carcinogénèse cervicale est diversement apprécié par les auteurs. Les études épidémiologiques ont permis d'inclure l'infection à HPV parmi les maladies sexuellement transmissibles [29,61,78,129]. Le manque d'hygiène, la promiscuité, la maternité précoce et la multiparité qui sont par ailleurs le lot des populations défavorisées au plan socio-économique ainsi que d'autres paramètres liés à l'activité sexuelle tels que la prostitution et l'instabilité maritale (divorces, remariages) sont incriminés.

b. Les déficits immunitaires spontanés ou acquis

Chez certains individus porteurs de transplantations d'organes (greffes rénales), de maladies auto-immunes (sarcoïdose, LED) d'immunodéficience d'origine génétique (syndrome de WISCOTT-ALDRICH) ou chez d'autres recevant un traitement immunosuppresseur (corticoïdes, cyclosporine, azathioprine), des études dont celle de SILLMAN [96] ont montré une incidence accrue des néoplasies intraépithéliales et des cancers du col de l'utérus. MONSONEGO [79] et O' FARRELL [87] ajoutent à ces facteurs la grossesse et DIACK MBAYE [36] le SIDA.

Sur ces terrains particuliers, les condylomes vénériens sont souvent florissants et récurrents. Les NIE sont volontiers polymorphes et multifocales tant dans leurs formes cliniques que dans leur topographie, elles résistent souvent aux thérapeutiques qui leur sont opposées et ont tendance à récidiver après résection ou exérèse. Leur évolution est souvent rapide et

volontiers invasive et le cancer apparaît dans des délais plus courts par rapport aux individus ayant des défenses immunitaires saines [18, 128].

c. Les autres facteurs

c.1. Les facteurs nutritionnels

Certaines observations ont fortement suggéré l'association des NIE à des carences nutritionnelles principalement en folates et bêta-carotène. D'autres ont conduit à soutenir l'hypothèse d'un rôle protecteur possible de taux sériques élevés en folates et bêta carotène, dans la survenue de ces lésions [17, 29, 79, 96].

c.2. Le tabac

Il est un cocarcinogène désormais admis des lésions virales. Au niveau cervical, la présence de cotinine (métabolite principal de la nicotine) dans le mucus cervical a été corrélée à la survenue de NIE de haut grade et de cancer cervical. Il associe à une action toxique directe un effet immuno-suppresseur local cellulaire. Ces effets sont dose-dépendants et la suppression du tabac au cours des stratégies prophylactiques du cancer cervical et ses précurseurs s'est révélée d'un bénéfice notable [17, 29, 79, 96].

c.3. Les méthodes contraceptives

Celles dites "de barrière" accaparent à l'heure actuelle les suffrages des différents auteurs car elles semblent corrélées à un risque relatif de CIN moindre par rapport aux anticonceptionnels hormonaux. Certains auteurs ont attribué à la contraception orale un RR de 1,6 à 9 pour la survenue de CIN et du cancer du col. Mais cette opinion reste controversée.

Les spermicides doués d'effet virucide et les méthodes contraceptives par les barrières mécaniques s'opposent à la transmission des agents infectieux. Les œstroprogestatifs quant à eux ont été incriminés dans la carcinogénèse cervico-utérine puisque les épithéliums génitaux sont hormono-dépendants. Ces contraceptifs hormonaux pourraient par ailleurs intervenir par toxicité directe (carcinogènes chimiques) et/ou par immunodépression locale cellulaire génitale acquise [17, 29, 79, 96].

c.4. Les facteurs héréditaires et génétiques

La survenue de NIE n'a pas pu être corrélée de façon indiscutable avec une prédisposition familiale ni avec l'existence de génotype HLA particulier. Les sujets HLA DQW3 semblent présenter une incidence accrue de cancers du col de l'utérus mais cette hypothèse reste à l'étude [17, 29, 79, 96].

c.5. Et aussi

*. *Les facteurs ethniques* : la race noire présente une incidence accrue de lésions HPV-induites et de cancers cervicaux pour de nombreux auteurs. Cette prévalence semble se conjuguer surtout avec les conditions socio-économiques précaires qui caractérisent les pays en voie de développement [17, 29, 79, 96].

* *Le partenaire masculin* : il est incriminé en tant que vecteur d'agents infectieux transmissibles sexuellement donc agent de recontamination ou de transmission de virus à potentiel évolutif.

Des corrélations ont été établies entre les NIE de la femme et certaines lésions génitales masculines : condylome du pénis, NIE du pénis, cancer du pénis [80]. La vie sexuelle extra-conjugale de l'homme contribue pour une part non négligeable aux infestations de son (ou ses) épouse (s). Le sperme pourrait lui-même être aussi mis en cause car des études ont évoqué une action agressive propre des protéines histones spermatiques sur l'épithélium vaginal [17, 29, 79, 96].

*. *L'âge de survenue des lésions* : il constitue un élément pronostique et épidémiologique important dans l'histoire naturelle de la maladie cancéreuse cervico-de l'utérus. Les sujets jeunes paient un lourd tribut aux lésions de bas grade (koilocytose atypique, CIN1) [37, 61, 94, 98]. La tranche d'âge de prédilection des CIN2, CIN3 et CIS serait 30-40 ans, le cancer invasif concernerait plus volontiers la femme de la cinquantaine.

1.2.5. LA CARCINOGENESE DU COL DE L'UTERUS

MEISELS et ses contemporains considéraient le carcinome cervico-utérine comme un processus continu, étalé sur dix ans en moyenne et marqué par le passage de lésions dysplasiques au carcinome sous l'influence de facteurs favorisant ou cofacteurs. Les progrès accomplis ces dix dernières années en recherche fondamentale (biologie moléculaire) ont permis de mettre en évidence trois étapes au cours de la cancérisation du col de l'utérus qui sont l'immortalisation cellulaire, la transformation cellulaire et la croissance tumorale. L'immortalisation et la transformation cellulaire résultent d'altérations chromosomiques particulières et sont consécutives à deux événements fondamentaux d'une part l'induction représentée par l'infection par les PVHs et d'autre part la promotion caractérisée par la persistance cellulaire des PVH à potentiel oncogène. Cette dualité a été appelée «théorie des two-steps» (Fig. 17). La théorie clonale du carcinome épidermoïde du col de l'utérus s'est ainsi progressivement substituée à celle antérieurement admise de «continuum biologique» pour cette affection. MONSONEGO propose trois séquences dans la carcinogénèse de l'infection génitale à HPV [78]:

* *La phase 1 ou phase des lésions bénignes sans atypies* : l'infection virale ne produit pas de perturbations majeures du génome cellulaire lorsque sont réunis un état immunitaire satisfaisant et l'absence de cofacteurs. Le virus n'est pas intégré au génome cellulaire, ce qui explique le respect de la différenciation cellulaire. La lésion est dite productive.

* *La phase 2 ou voie de cancérisation lente (lésions préneoplasiques CIN 1, 2, 3 et néoplasiques)* : l'intégration progressive de séquences d'ADN viral dans le génome cellulaire traduit l'étape d'initiation du processus tumoral par le virus. Cette initiation est favorisée par le déficit immunitaire et les cofacteurs de type I (cervicites, grossesses, polyMST). La lésion est non productive et correspond à un état à haut risque d'immortalisation cellulaire.

* *La phase 3 ou l'évolution rapide vers le CIS et le cancer invasif* : les processus d'amplification des oncogènes mis en jeu sont très intenses. Les étapes préneoplasiques sont inexistantes ou passent inaperçues du fait de la rapidité du processus.

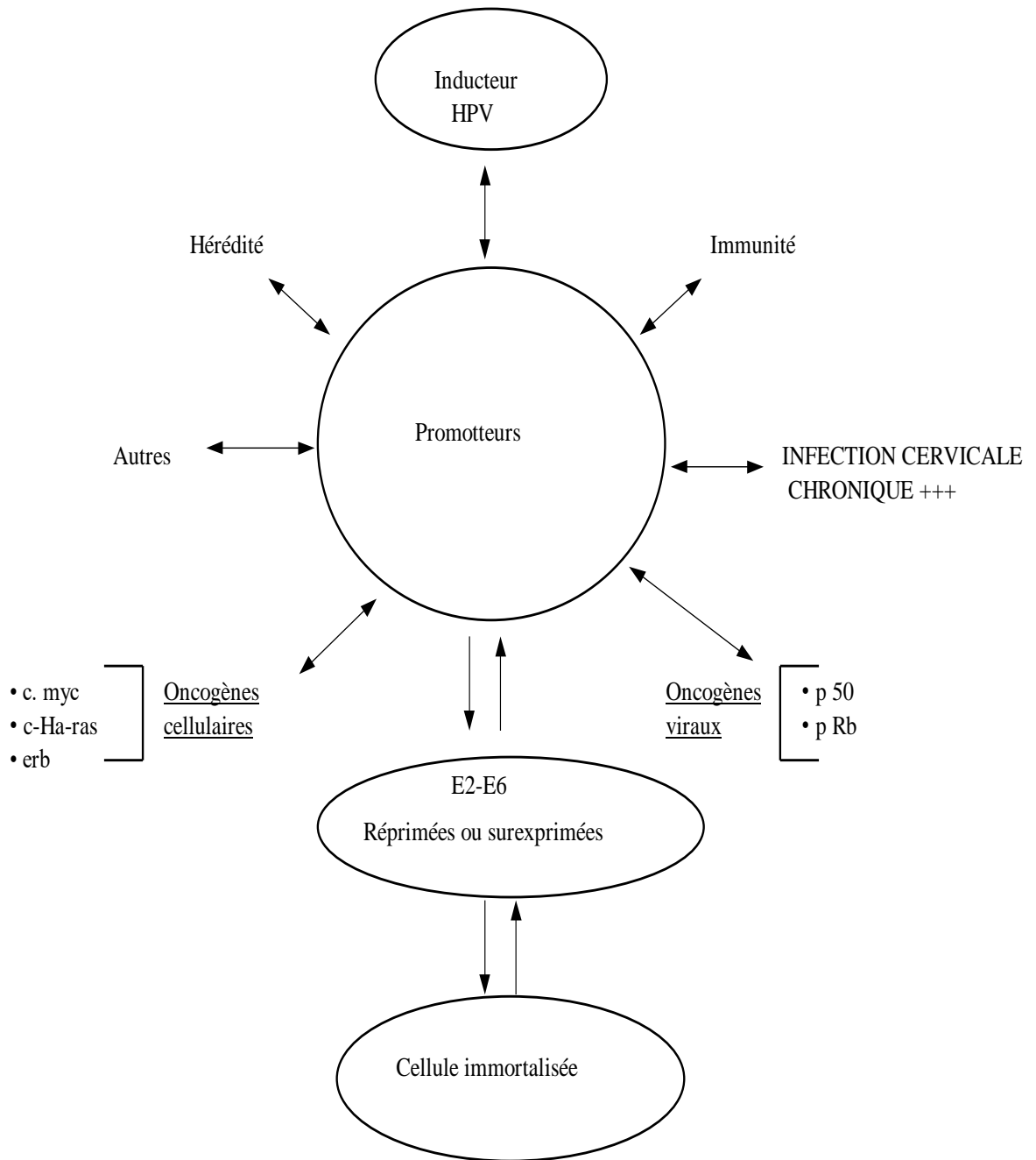


Fig 17 : Carcinogénèse cervico-utérine et biologie tumorale [78, 90, 103]

1.2.5.1. L'IMMORTALISATION CELLULAIRE

Elle succède à l'intégration des séquences virales dans le génome cellulaire. Cette intégration induit des altérations génétiques à type de cassure et de délétion responsables à leur tour de la perte des mécanismes de régulation situés au niveau des protéines virales (région E2 et LCR). Toutes ces perturbations entraînent une hyperexpression des régions E6 et E7 qui sont pour les PVH à potentiel cancérigène, des gènes transformants et des marqueurs tumoraux pour le carcinome exocervical du col [78, 90, 95, 118, 120, 129].

1.2.5.2. LA TRANSFORMATION CELLULAIRE

Il a été démontré que les séquences virales de PVH qui sont intégrées près d'oncogènes cellulaires activent ceux-ci par amplification et/ou hyperexpression [78, 90, 95, 118, 120, 129].

La rupture de l'ADN viral, corollaire de l'intégration cellulaire, induit un défaut de transcription du gène E2 normalement responsable du contrôle et de la transcription des gènes E6 et E7. Sans cette régulation, les protéines E6 et E7 sont produites de façon inhabituelle et pourraient ultérieurement se lier aux protéines p53 et Rb. Les gènes Rb et p 53 ont un rôle régulateur négatif dans la réplication de l'ADN et le cycle mitotique. Ils sont considérés comme des gènes suppresseurs de la transformation cancéreuse. Ils sont exprimés dans tous les tissus sains. Toute interférence au niveau de ces gènes entraîne la transformation in vitro. Les protéines E6 et E7 sont capables de coopérer, en présence de facteurs cellulaires intervenant comme promoteurs ou activateurs du phénotype cancéreux, pour immortaliser des kératinocytes humains en culture primaire. Le gène E7 est aussi capable de coopérer avec un oncogène cellulaire CHa-ras (Harvey ras) activé pour transformer des cellules en culture primaire.

La transformation cellulaire met en jeu quatre types d'évènements génétiques.

a. L'inactivation des protéines p 53 et Rb par les protéines virales

Elle peut résulter de deux processus :

a.1. Soit l'interaction avec les protéines virales oncogènes E6 et E7 (ZUR HAUSEN 1993). Cette interférence pourrait annuler la fonction régulatrice de la prolifération cellulaire dévolue aux protéines p53 et Rb. La protéine E6 se complexe à la protéine p53 et la dégrade, il en est de même pour la liaison entre la protéine E7 et celle du rétinoblastome. Les protéines p53 et Rb subissent ainsi une dénaturation par protéolyse. Il s'ensuit une instabilité génétique et une aneuploïdie. Ces interactions ont été observées dans les lignées de cancer du col PVH positives.

a.2. Soit la mutation des gènes p53 et Rb :

Ce type d'inactivation a été observé dans les lignées de cancer du col PVH négatives.

b. Les mutations du gène ras

Leur rôle dans la transformation maligne semble accessoire.

c. Les délétions sur les chromosomes 3 et 11

d. L'action transformante directe des PVH

Elle a été mise en évidence sur la lignée fibroblastique de souris NIH3T3.

La cancérisation survient sans interaction du génome viral avec l'ADN cellulaire. L'oncogène viral subit sa propre multiplication dans la cellule ce qui apporte d'emblée une quantité rapidement élevée de matériel génétique transformant. Il n'y a pas d'étapes intermédiaires pré-tumorales.

Les kératinocytes cervicaux immortalisés par les gènes E6-E7 des HPV oncogènes ressemblent, dans les cultures cellulaires, aux NIE cervicales par leurs caractéristiques de

croissance cellulaire. Le phénotype malin survient à leur niveau après une période de latence plus ou moins longue.

1.2.5.3. LA CROISSANCE TUMORALE

Elle requiert la contribution d'autres facteurs (tabac, facteurs infectieux ou hormonaux) sur les lésions cervicales ainsi «promues» à la transformation. Ces facteurs réalisent ainsi une régulation intracellulaire de l'expression des gènes viraux. La croissance du clone malin cervical est déterminée par l'amplification des oncogènes myc-ras. Les lésions, initialement induites par le PVH, évoluent ensuite et progressent pour leur propre compte [78, 90, 95, 118, 120, 129].

2.1 ETUDES RETROSPECTIVES CYTO-EPIDEMIOLOGIQUES

Le laboratoire d'Histologie et Embryologie de la Faculté de Médecine, Pharmacie et Odonto-stomatologie de l'UCAD (Université Cheikh Anta Diop de Dakar) et son antenne hospitalière, le laboratoire de Cytologie Clinique, Cytogénétique et Biologie de la Reproduction de l'Hôpital Aristide Le Dantec du CHU de Dakar (Professeur José - Marie AFOUTOU et collaborateurs) sont au Sénégal l'un des principaux centres spécialisés dans le dépistage préventif du cancer du col de l'utérus. Ces structures hospitalo-universitaires reçoivent, pour un diagnostic cytopathologique, des prélèvements cervico-vaginaux en provenance de divers pays de la sous-région : Gambie, Guinée, Cap-Vert, Mauritanie, Burkina Faso, Cameroun. Elles ont pour activités principales l'enseignement de l'Embryologie, de la Génétique, de la Biologie cellulaire et tissulaire humaines aux premier et second cycles des études médicales et paramédicales d'une part, la recherche fondamentale et des prestations en pratique bioclinique d'autre part. Ces prestations sont représentées par :

a- des examens de Biologie de la Reproduction

- la colpocytologie de dépistage préventif du carcinome épidermoïde cervico-utérin
- la colpocytologie à visée hormonale
- le test post-coïtal de HÜHNER
- les tests cyto-spermiologiques : le spermogramme et le spermocytogramme

b- des examens de Cytogénétique médicale

- les tests chromatinien sexuels : Corpuscule de BARR (CB), Drumstick (Dr), Corpuscule Fluorescent Y (CFY)
- les analyses chromosomiques standard (caryotypage)
- le marquage chromosomique (les Banding C , Q , R , T , G , etc.) et enfin,

c- des examens d'Immuno-génétique tel que le typage HLA

Le dépistage préventif du cancer du col de l'utérus par la recherche des lésions microscopiques précurseurs de ce type de cancer occupe une place de choix parmi les activités du laboratoire de cytologie clinique du CHU de Dakar. Cette priorité se justifie non pas tant par l'insuffisance qualitative et quantitative des moyens humains, logistiques et matériels qui sévit avec une acuité croissante dans tous les secteurs économiques de nos pays en développement, que par la gravité et l'ampleur du problème posé en milieu africain, par cette dramatique affection qu'est le cancer du col de l'utérus.

2.1.1. A PROPOS DE 98 166 TESTS DE PAPANICOLAOU COLLIGIES AU L.C.C.C.B.R DU C.H.U. DE DAKAR DE JANVIER 1981 A DECEMBRE 1995

2.1.1.1. LE CADRE D'ETUDE : LE LABORATOIRE DE CYTOLOGIE CLINIQUE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION (L.C.C.C.B.R) DU CHU DE DAKAR

Fondé en 1956, le laboratoire d'Histologie et Embryologie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar a évolué en deux temps :

- une période initiale d'histopathologie générale à dominance hépatologique et dermatologique au cours de laquelle les Professeurs Robert CAMAIN et Alfred COMLAN QUENUM se sont particulièrement attachés à l'étude du carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie ou CPF) et à la tumeur de KAPOSI ;

- suivi par une période de cytologie clinique, cytogénétique, biologie de la reproduction et du développement humain plus marquée, inaugurée en 1971 par le Professeur Philippe ANTHONIOZ (CHR de Tours, FRANCE) et poursuivie par ses successeurs. Au cours de cette période, divers autres activités ont été initiées, développées puis vulgarisées avec une orientation particulière vers une meilleure connaissance, de dépistage et la prévention de la pathologie oncologique cervico-utérine en milieu négro-africain.

2.1.1.2. LE MATÉRIEL DE CETTE ÉTUDE

Il a été constitué par 98 166 tests de Papanicolaou sélectionnés dans la période choisie et dont certains ont été retenus d'emblée comme étant des frottis significatifs au dépistage de première intention, d'autres ne l'ont été qu'après un traitement anti-infectieux local et/ou traitement hormonal adaptés. Les femmes étaient âgées de 18 à 83 ans avec une moyenne de 29 ans et appartenaient à trois groupes raciaux représentatifs de la composition de la population sénégalaise résidente. Il s'agit:

- de négro-africaines ou groupe I, G1 (84 996 frottis);
- de sémities libano-syriennes ou groupe II, G2 (7468 frottis);
- de caucasiennes européennes et américaines ou groupe III, G3 (5702 frottis).

Ces femmes sont autochtones, immigrées ou expatriées. Durant cette période, il n'a pas été enregistré au niveau du laboratoire, et, de prélèvements cervico-vaginaux des ressortissants du continent asiatique. Ce constat, loin de signifier l'absence de frottis dans ce milieu, est plutôt lié au fait que la cytologie cervico-vaginale est couramment réalisée par diverses autres structures hospitalières telles le laboratoire d'Anatomie et Cytologie pathologique du CHU de Dakar, l'Institut Pasteur, l'Hôpital Principal de Dakar. La pratique des FCV n'est pas une exclusivité du L.C.C.C.B.R.

2.1.1.3. NOS METHODES

a. Le recrutement des patientes

a.1. les négro-africaines

Elles sont pour la plupart adressées par des gynécologues ou des sages-femmes exerçant en milieu hospitalier, dans le secteur privé (cabinets et cliniques) ou dans les centres de soins de santé primaire (centres et poste de santé, circonscriptions médicales, centres de protection maternelle et infantile) des zones suburbaines et rurales. Celles qui sollicitent d'elles-mêmes un frottis de dépistage auprès de leurs médecins-traitants ou du laboratoire de cytologie clinique constituent une faible minorité en zone urbaine. C'est dire qu'en zone suburbaine, cette demande est pour ainsi dire inexistante et qu'en zone rurale elle ne se pose tout simplement pas. En milieu négro-africain dakarais, le test de Papanicolaou est classé parmi les examens complémentaires de l'arsenal diagnostique en matière de santé reproductive : les femmes sont

adressées au laboratoire de Cytologie clinique pour un bilan systématique dans le cadre de leucorrhées, de consultations prénatales, de bilan ou suivi pour stérilité (primaire ou secondaire), d'initiation ou de suivi de méthodes contraceptives. Par ailleurs dans ce milieu, seule la sexualité des individus mariés est ciblée par les programmes de promotion de la santé reproductive, les relations sexuelles en dehors du mariage étant bannies. Ces concepts socio-culturels expliquent que l'écrasante majorité des frottis reçus ou effectués par le laboratoire de cytologie clinique est, concernant les négro-africaines, celle des femmes mariées. Tous ces paramètres font que pour ce groupe racial, nous parlons plutôt d'une cytologie cervico-vaginale orientée et du type systématique.

a.2. Les sémites libano-syriennes et les caucasiennes (européennes et américaines)

Pour ces femmes, les frottis sont réalisés dans les cabinets privés, les cliniques, les laboratoires privés d'analyses médicales puis secondairement adressés au laboratoire de Cytologie clinique pour l'étude cytopathologique (test de Papanicolaou). Les concepts socio-culturels sont superposables entre les négro-africaines et les libano-syriennes en milieu dakarois.

Cependant, la cytologie cervico-vaginale concernant ces dernières du type semi-systématique c'est-à-dire cliniquement orientée. Pour les Européennes et les Américaines, le niveau plus élevé de la culture biomédicale et la libéralisation des mœurs ont favorisé le développement de politiques de santé à visée préventive à l'échelle individuelle et collective. La vulgarisation des informations concernant le domaine médical dans les pays occidentaux fait partie des mœurs et les femmes originaires de ces régions sollicitent plus volontiers d'elles-mêmes des examens paracliniques à titre systématique. L'on conçoit donc aisément que la cytologie cervico-vaginale pour ces femmes relève plus fréquemment de l'examen systématique que de la notion d'une symptomatologie fonctionnelle d'orientation.

b. Les conditions de l'examen clinique

Il débute par un interrogatoire suivi d'un examen physique succinct de l'intéressée. Ces étapes précèdent obligatoirement le recueil des prélèvements génitaux. Les recommandations concernant les précautions à respecter durant les 24 heures qui précèdent le recueil des prélèvements génitaux ainsi que les principes et les modalités du protocole d'étude des spécimens ainsi obtenus ont été passés en revue dans les chapitres précédents.

c. Le diagnostic et le suivi

Des signes d'alarme ou d'orientation sont exceptionnels en dehors d'infections génitales basses et/ou de M.S.T concomitantes. Le compte-rendu cyto-diagnostique est consigné sur des fiches standard dont nous vous avons proposé un modèle. Ce document est assorti d'une conclusion s'inspirant de parti pris de la version adaptée par AFOUTOU et collaborateurs des classifications descriptives usitées (Papanicolaou, CIN, Bethesda). Toutes les lésions cliniquement patentes (polypes, «chou-fleur», «crête-de-coq», etc.) ainsi que les lésions suspectes du col (classes IV P) ont été confiées aux structures de référence pour une prise en charge diagnostique et / ou curative. Il s'agit essentiellement :

- du laboratoire d'*Anatomie Pathologique* pour les biopsies (Professeur Papa Demba NDIAYE et collaborateurs);
- de l'*Institut Curie* pour la colposcopie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou la chirurgie d'exérèse (Professeur Papa TOURE et collaborateurs);
- de la *Gynécologie* pour les polypes du col (Professeur Fadel DIADHIOU et collaborateurs);
- de la *Dermatologie* pour la cryothérapie des crêtes-de-coq (Professeur Bassirou NDIAYE et collaborateurs).

d. Le test de PAPANICOLAOU

Il consiste à étudier le contenu de la filière cervico-vaginale après avoir prélevé au fond du vagin étalé sur deux lames et coloré selon des techniques spéciales, les cellules qui s'éliminent naturellement du fait de la maturation dont le col de l'utérus est en permanence l'objet sous l'effet des variations hormonales du cycle menstruel. L'étude cytologique proprement dite est couplée de fait à celle de la flore vaginale puisque le contenu cervico-vaginal regroupe, nous l'avons vu des éléments cellulaires appartenant à diverses entités biomorphologiques. Quelques éléments iconographiques colposcytologiques provenant des collections des laboratoires-collaborateurs Paul METAVIERS de Tours (Pr ANTHONIOZ) et Cytologie clinique du CHU de Dakar (Pr AFOUTOU) sont présentés par les planches I, II, III, et IV.

2.1.1.4. NOS RESULTATS ET LEURS COMMENTAIRES

a. Du point de vue synthétique

a.1. La composition de la population d'étude

Le tableau 9 montre que la majorité des patientes ont été des négro-africaines (86,58%).

Tableau 9 : La composition de la population d'étude

RACE \ FROTTIS	NOMBRE	POURCENTAGE (%)
Négro-africaines (G1)	84 996	86,58
Libano-syriennes (G2)	7 468	7,61
Européennes et Américaines (G3)	5 702	5,81
Total	98 166	100

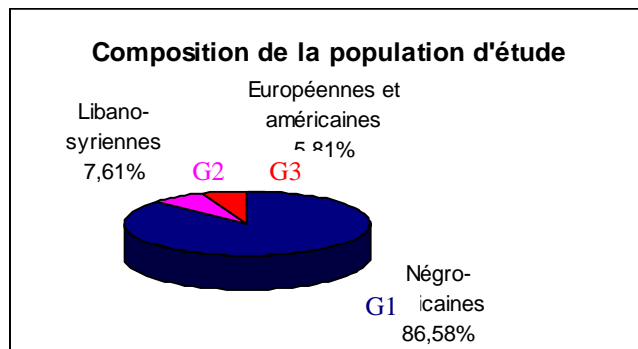


Fig.18

a.2. L'âge des patientes

L'âge qui est, d'après l'O.M.S. [87], le principal indicateur épidémiologique du risque pour le cancer du col de l'utérus a varié de 13 à 83 ans pour ces femmes avec une moyenne d'âge de 29 ans. Pour les trois groupes raciaux de la population d'étude, deux tranches d'âge ont présenté une intense activité colposcytologique de dépistage : de 21 à 30 ans puis de 31 à 40 ans.

Cette activité diminuait à partir de 40 ans pour les négro-africaines et les libano-syriennes. Pour les européennes et les américaines, la surveillance par les frottis cervico-vaginaux de dépistage s'est poursuivie au-delà de la ménopause (tableau 10).

Tableau 10 : L'âge des patientes

Race Classes d'âge (ans)	G1		G2		G3		Total	
	nbre	%	nbre	%	nbre	%	nbre	%
13 - 20	3897	4,59	74	0,99	217	3,80	4188	4,27
21 - 30	31 620	37,20	4 279	66,67	2502	43,88	39101	39,84
31 - 40	30609	36,01	1742	23,33	1191	20,89	33542	34,18
41 - 50	12447	14,65	296	3,96	581	10,19	13324	13,59
51 - 60	3562	4,19	177	2,37	711	12,47	4450	4,54
61 - 70	1967	2,31	161	2,16	406	7,12	2534	2,59
70 +	894	1,05	39	0,52	94	1,65	1027	1,05
Total	84 996	100	7 468	100	5 702	100	28 166	100

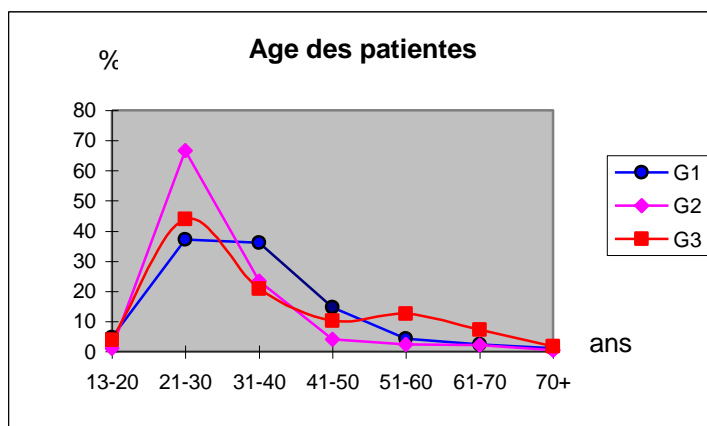


Fig. 19

Les profils qui se dégagent de ce tableau sont superposables pour les trois groupes raciaux étudiés : le pic de fréquence pour les frottis de dépistage s'est situé entre 20 et 40 ans. Le nombre de frottis de dépistage a été plus faible avant 20 ans et au-delà de 50 ans.

a.3. L'activité annuelle de dépistage du laboratoire de cytologie clinique

Obtenir un frottis initial chez le plus grand nombre de femmes au-delà de 35 ans est, selon l'O.M.S., le premier élément pour l'efficacité d'une politique de prévention du cancer du col de l'utérus [86 ; 87]. L'activité de dépistage du laboratoire de Cytologie a été caractérisée par une relative stabilité annuelle des frottis de première intention au niveau des trois groupes raciaux de la population d'étude comme le montre le tableau 11

Tableau 11 : L'activité annuelle du dépistage au laboratoire de Cytologie

année	G1		G2		G3		Total	
	effectif	%	effectif	%	effectif	%	effectif	%
1981	4647	5,47	433	5,80	431	7,56	5511	5,61
1982	5401	6,35	387	5,18	507	8,90	6295	6,41
1983	5627	6,62	507	6,79	489	8,58	6623	6,75
1984	5213	6,13	202	2,70	384	6,73	5799	5,91
1985	7114	8,37	340	4,55	337	5,21	7791	7,94
1986	6401	7,53	685	9,17	452	7,93	7538	7,68
1987	5176	6,09	318	4,26	217	3,80	5711	5,82
1988	6907	8,13	430	5,76	315	5,52	7652	7,80
1989	5117	6,02	767	10,27	396	6,94	6280	6,40
1990	5701	6,71	480	6,43	487	8,54	6668	6,79
1991	5228	6,15	533	7,13	484	8,49	6245	6,36
1992	5297	6,23	365	4,89	327	5,73	5989	6,10
1993	5536	6,51	818	10,95	276	4,84	6630	6,75
1994	5124	6,03	788	10,55	347	6,09	6259	6,37
1995	6507	7,66	415	5,56	253	4,44	7175	7,31
TOTAL	84 996	100	7 468	100	5 702	100	98 166	100

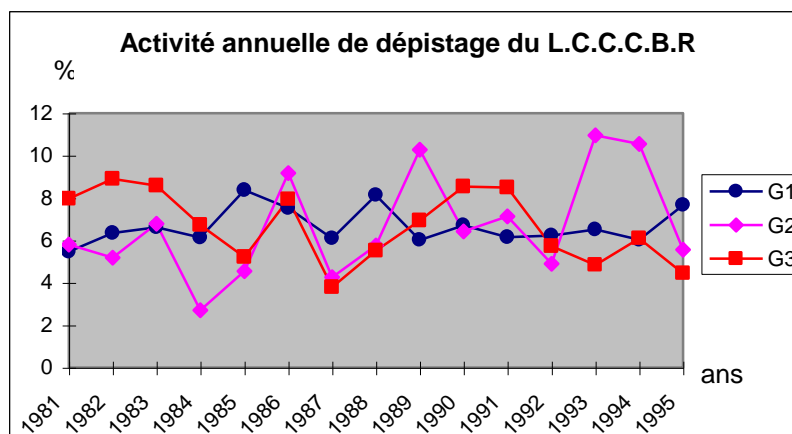


Fig. 20

Les fluctuations observées d'une année à l'autre pourraient s'expliquer par l'influence des mouvements de population lors d'événements socio-politiques particuliers sur le taux des prélèvements reçus ou pratiqués au laboratoire de cytologie clinique du CHU de Dakar. La fréquence annuelle globale de l'activité colposcypologique de dépistage a été de 5,61% à 7,93% et la moyenne de 6006 frottis par an. Le déficit en ressources humaines, matérielles et logistiques au niveau de ce laboratoire pourrait constituer en outre un facteur limitant certain de l'expansion des activités de dépistage colposcypologique au niveau de ce laboratoire.

a.4. Les caractéristiques épidémiologiques

La population des femmes négro-africaines de cette étude a été considérée comme type de description du fait de la stabilité de source de données qu'elle constitue. Dans nos régions, le statut matrimonial et la gestité sont les principales circonstances du diagnostic des lésions précancéreuses cervico-utérines et ce, en particulier du fait de l'intérêt pour la contraception qu'ils suscitent et des infections génitales qui leur sont associées.

Tableau 12 : Les caractéristiques générales de la population négro-africaine

	PAPS initiaux	Situation matrimoniale	Gamie	Contraception	Gestité
Nbre de cas	84996	84995	76783	37928	84996
Pourcentage (%)	100	99,99	90,38	44,62	100

Comme nous montre le tableau 12, la situation matrimoniale a été enregistrée pour 99,99% des cas; la gamie pour 90,38% des cas; la gestité pour 100% des cas; la contraception pour 44,62% des cas.

a.4.1. Le statut matrimonial

D'après une enquête démographique réalisée au Sénégal [40], la proportion des femmes mariées en 1992 était de 71% dont les 47% en union polygamique et 25% de la population féminine sénégalaise était constituée de célibataires.

Tableau 13 : La situation matrimoniale pour les patientes négro-africaines

Situation matrimoniale	Mariées	Célibataires	Divorcées	Veuves	Total
Effectif	69 780	7 131	4 964	3 120	84 995
Pourcentage (%)	82,10	8,39	5,84	3,67	100

Comme le montre le tableau 13, les femmes mariées ont été majoritaires (82,10%), les femmes célibataires représentant 8,39% des cas.

Tableau 14 : La gamie pour les patientes négro-africaines

Gamie	M1	M2	M3	M4	M4+	Total
Effectif	54 392	10 381	7 006	4 812	192	76 783
Pourcentage (%)	70,84	13,52	9,12	6,27	0,25	100

La monogamie a constitué l'option prépondérante des unions chez nos patientes comme le montre le tableau 14 (70,84%), les unions polygamiques représentant moins de 30% des cas.

Ces constatations pourraient paraître en contradiction avec les réalités socio-culturelles de la société sénégalaise concernant la polygamie. Cependant, comme le savons, la situation maritale est en Afrique en général et au Sénégal en particulier fortement influencée par la primauté de l'islam et de l'animisme.

a.4.2. La contraception

Pour l'E.D.S. [40] citée précédemment, les femmes mariées utilisant actuellement une méthode contraceptive quelconque est de 7,4%; la pilule 2,2%; le DIU 1,4%.

Tableau 15 : Le mode de contraception pour les patientes négro-africaines

Contraception	OP	DIU	NORPLAN	LT	SPERMICIDE	Total
Effectif	17 616	11 053	1 916	1 954	5 389	37 928
Pourcentage (%)	46,45	29,14	5,05	5,15	14,21	100

Les oestro-progestatifs dans la population négro-africaine de cette étude ont été la méthode contraceptive de choix (46,45%). La contraception n'est vulgarisée dans nos régions qu'à l'intention des femmes mariées. Elle fait partie des soins de santé primaire et fait appel essentiellement aux oestro-progestatifs oraux qui sont distribués auprès des unités de planification familiale des divers échelons de la pyramide sanitaire, par diverses organisations philanthropiques via le ministère de la santé. Ils sont proposés aux femmes contre une somme modique, après un entretien avec l'intéressée et un bilan clinique rigoureux de celle-ci. Les indications des autres méthodes anticonceptionnelles sont plus restreintes.

a.4.3. La gestité

Toujours selon l'E.D.S. [40], la femme sénégalaise donne naissance en moyenne à 6 enfants durant sa vie génitale active avec un taux brut de natalité (TBN) de 47 %.

Tableau 16 : La gestité pour les patientes négro-africaines

Gestité	G0	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G6+	Total
Effectif	5 958	6 337	13 754	12 407	9 094	11 004	9 107	17 335	84 996
Pourcentage (%)	7,01	7,45	16,18	14,60	10,70	12,93	10,71	20,40	100

Les proportions des femmes ayant eu moins de 5 grossesses (55,94%) ou au moins 5 grossesses (43,97%) ont été superposables.comme nous pouvons le déduire du tableau 16. Etant donné le taux de prévalence contraceptive relevé dans notre étude (44,62%), il pourrait s'agir pour les femmes plus d'un espacement des naissances que d'une limitation de celles-ci.

b. Du point de vue analytique

b.1. Pour les négro-africaines

b.1.1. L'âge des patientes

Les frottis de dépistage ont prédominé entre 21 et 40 ans comme le montre le tableau 17 inspiré du tableau 10 de la page 64.

Tableau 17 : L'âge pour les patientes négro-africaines

Classes d'âge (ans)	19 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	70+	Total
Nbre de cas	3897	31620	30609	12447	3562	1967	894	84996
Pourcentage(%)	4,58	37,20	36,01	14,64	4,19	2,31	1,05	100

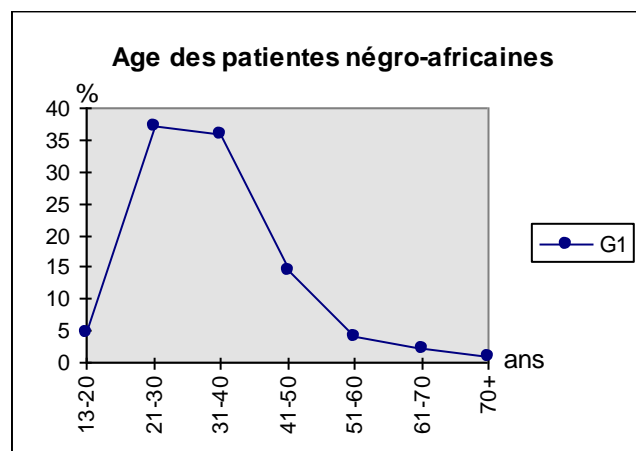


Fig.21

Dans le contexte socio-culturel qui prévaut dans ce groupe racial, la prise en charge préventive comme curative des affections génitales ne se conçoit presque exclusivement que pour les individus en situation maritale. Ceci explique le faible taux des frottis de dépistage avant l'âge de 20 ans ; il pourrait s'agir par ailleurs pour ces femmes de mariages précoces pour la plupart. Ce tableau montre aussi que l'activité colposcytologique de dépistage est plus intense chez la femme en âge de procréer et qu'au-delà de 50 ans, peu de femmes bénéficient encore d'un test de Papanicolaou. Ces résultats mettent en exergue la carence d'une information et/ou d'une sensibilisation des femmes sur cette pathologie en milieu négro-africain.

b.1.2. L'aspect des frottis

Peu de frottis sont apparus normaux (10,34%); la plupart des frottis ont montré des stigmates de dystrophies infectieuses et/ou inflammatoires (79,54%).

Le taux global des néoplasies intra-épithéliales a été comparable à celui des frottis normaux avec une prépondérance de lésions de bas grade (CIN).

Tableau 18 : Le bilan cyto-pathologique pour les négro-africaines

Classes	Nombre de cas	Pourcentage (%)	Moyenne d'âge (ans)
CI I P (normal)	8786 (dont 0 K+)	10,34	33
CI II P (dystrophie)	67609 (dont 7691 K+)	79,54	29
CIN1/B1 (condylome atypique, dysplasie légère)	5963 (tous K+)	7,01	28
CI III P (CIN2/B2)	1797 (dont 539 K+)	2,11	34
CI IV P (CIN3/B2+)	851 (dont 37 K+)	1,00	39
Total	84996 frottis dont 14230 cas de koilocytose	100	29

Les inflammations et infections, par ailleurs constamment associées aux classes IIP, IIIP et IVP sont apparues ainsi être un problème crucial (au moins 79,5% des cas) en matière de santé reproductive. Elles sont favorisées et/ou entretenues par des déficiences hygiéno-diététiques, l'analphabétisme, la pauvreté, le multipartenariat sexuel (polygamie, prostitution), les déséquilibres hormonaux.

Ce sont les dysplasies légères (CIN 1) qui, chez les femmes négro-africaines, ont donc exercé le poids le plus décisif sur la pression oncologique cervico-utérine (P.O.C.U).

b.1.3. Le contrôle histopathologique des frottis de la classe IVP

Il a montré (tableau 19) que pour la femme négro-africaine, sur un frottis de la classe IVP, la probabilité a été équivalente de retrouver une dysplasie sévère (0,55%) qu'un authentique cancer latent (0,45%). Ceci illustre bien que « la cytologie alerte » comme l'affirme MALINAS.

Tableau 19 : Le contrôle histo-pathologique des classes IVP pour les négro-africaines

Type histologique	Cytologie	Nombre de cas	Pourcentage (%)	
DS	CI IVP	467	0,55	54,88
CIS	CI IVP	313	0,37	36,78
CMI	CI IVP	50	0,06	5,87
C.Inv	CI IVP	21	0,02	2,47
Total	CI IVP	851	1	100

b.1.4. La P.O.C.U

Elle s'est élevée à 10,12% comme le montre le tableau 20, ce qui signifie que sur 100 négro-africaines considérées dans la population d'étude, 10 d'entre elles ont présenté des lésions malpighiennes intra-épithéliales du col de l'utérus susceptibles d'évoluer, en l'absence d'une prise en charge précoce et adéquate, vers un carcinome invasif cervico-utérin cliniquement patent.

Tableau 20 : La P.O.C.U pour les négro-africaines

Classes	CIN1	CIN2	CIN3	P.O.C.U (\sum CIN)
Pourcentage (%)	7,01	2,11	1,00	10,12

Cette P.O.C.U a été essentiellement déterminée par les lésions dites de bas grade.

b.1.5. Les condylomes

La proportion des condylomes typiques a été superposable à celle des condylomes atypiques pour les femmes négro-africaines (tableau 21).

Les condylomes purs ou condylomes typiques ont été retrouvés sur 7691 frottis (sur 14230 cas de koilocytose) soit 54,04% des cas.

Tableau 21 : Les condylomes pour les négro-africaines

Condylomes	Typiques	Atypiques	Total
Nombre	7691	6539	14230
Pourcentage (%)	54,05	45,95	100

Les condylomes atypiques ont représenté pour les femmes négro-africaines 45,95% dont la plupart étaient associées à des lésions de bas grade. En effet, parmi ces condylomes atypiques, le tableau 22 montre que (91,20%) ont été associées à des dysplasies légères; (8,24%) ont été associées à des dysplasies moyennes; et (0,56%) ont été associées à des dysplasies suspectes de malignité.

b.1.6. La moyenne d'âge des femmes selon l'aspect des frottis

Pour les femmes négro-africaines, des profils colpopcytologiques ont semblé particuliers à deux tranches d'âge : les dystrophies du col semblent avoir été plus probables entre 20 et 30 ans. Par contre, de 30 à 40 ans (ou plus) soit les frottis ont été normaux soit-ils ont présenté un risque réel de lésions potentiellement malignes. C'est donc dire l'intérêt de l'étalement des frottis cervico-vaginaux de dépistage en fonction de l'âge de la femme et des anomalies décelées. Nous avons également noté que pour les femmes négro-africaines la moyenne d'âge des frottis suspects de malignité a été inférieure à 45 ans (tableau 18).

b.1.7. La koilocytose (K+) (PVH) (HPV)

Globalement 16,74% des frottis ont présenté de la koilocytose avec des taux variables en fonction du grade cytologique des lésions comme le montre le tableau 2

Tableau 22 : La koilocytose (HPV) pour les négro-africaines

Classes	Effectif	Nombre de cas	Pourcentage (%)	
			sur 84996 frottis	Selon la classe
CI IP/K+	8786	0	0	0
CI IIP/K+	67609	7691	9,04	11,38
CIN I/B1/K+	5963	5963	7,01	100
CI IIIP/CIN2/B2/K+	1797	539	0,63	29,99
CI IVP/CIN3/B2+/K+	851	37	0,04	4,35
Total	84996	14230	16,74	> 100

Ce tableau montre :

- 1° qu'il peut y avoir condylome sans koilocytose mais qu'il n'y a jamais de koilocytose sans condylome (100% de K+ ont été retrouvés parmi les CIN1);
- 2° que la koilocytose prédomine sur les frottis de dysplasies légères (7,01%);
- 3° qu'il y a de moins en moins de koilocytes au fur et à mesure que la lésion cytologique s'aggrave. En effet la sévérité d'une lésion cytologique est liée à la diminution des formes infestantes du PVH par incorporation du virus dans le noyau de la cellule suivie de la conjugaison de l'ADN viral avec l'ADN cellulaire.

b.1.8. La répartition des condylomes selon l'âge

Il a été retrouvé pour les négro-africaines une nette prédominance d'infection à PVH entre 13 et 40 ans (74,54%), comme le montre le tableau 23 ce qui rend compte de façon incontestable du caractère sexuellement transmissible de cette affection.

Tableau 23 : La répartition des condylomes selon l'âge pour les négro-africaines

Classes d'âge (ans)	Nombre de cas	Effectif	Pourcentage (%)
13 – 20	1635	3897	41,95
21 – 30	5965	31620	18,86
31 – 40	4205	30609	13,73
41 – 50	1220	12447	9,80
51 – 60	740	3562	20,77
61 – 70	430	1967	21,86
70+	35	894	3,91
Total	14230	84996	> 100

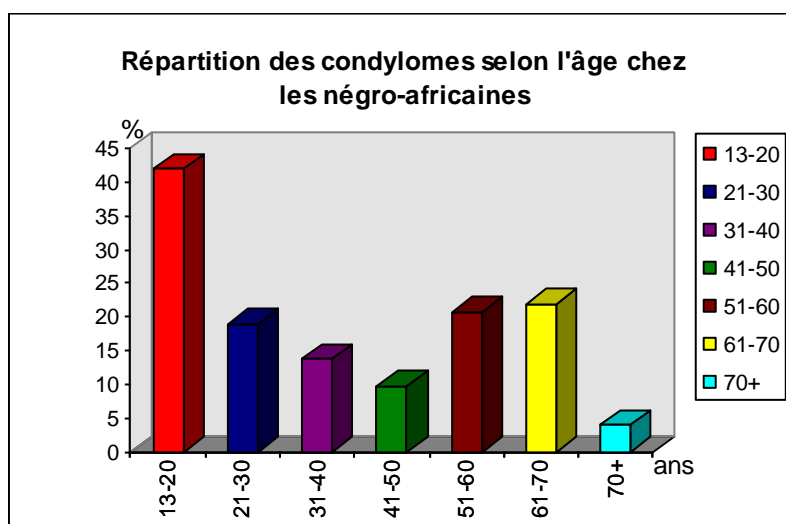


Fig.22

Les taux retrouvés entre 21 et 40 ans puis entre 51 et 70 ans pourraient traduire la persistance du virus sous forme latente dans la sphère cervico-utérine même lorsque le contact infestant s'atténue ou cesse. C'est donc dire la prévalence insoupçonnée des « porteurs sains ».

b.1.9. Les agents pathogènes reconnus ou suspectés dans les frottis

Ils ont été nombreux et variés comme nous pouvons le montrer le tableau 24. La moyenne a été de 1,61 agents pathogènes par frottis. Les inflammations et infections ont représenté les lésions les plus fréquemment dépistées dans les frottis des négro-africaines comme l'a montré le tableau 18.

Ces infections ont été dominées, par ordre de fréquence décroissante, par :

- la flore bactérienne agressive (37,34%) liée à la prolifération excessive de la flore saprophyte en réaction à des conflits hormonaux génitaux ou à un usage intempestif d'antiseptiques locaux. On parle encore de bacillose lactobacillaire. Cette pathologie entraîne progressivement une raréfaction de la flore de Doederlein;
- les mycoses (20,17%);
- Gardnerella vaginalis (10,79%);
- HPV (10,36%).

L'incidence de l'infection génitale à papillomavirus humain (HPV) a donc été superposable à la prévalence de la koïlocytose d'une manière générale dans cette population ce qui prouve la place de la cytologie clinique dans le diagnostic de certaines infections génitales basses en particulier virales.

Tableau 24 : Les agents pathogènes reconnus ou suspectés parmi les négro-africaines

Agents pathogènes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Flore bactérienne agressive	51273	37,34
Filaments mycéliens et levures	27681	20,15
Clue cells (Gardnerella vaginalis)	14817	10,79
HPV (koïlocytose)	14230	10,36
Trichomonas vaginalis	13126	9,56
HSV.II	9007	6,56 } 7,11 0,55 }
HSV.V (CMV)	761	
Chlamydiae trachomatis, mycoplasme (inclusions intracytoplasmiques)	5937	4,32
Bacillose (petits lymphocytes +++ et plasmocytes ±)	391	0,28
Absence de Doederlein	73669	86,67
Inflammation non spécifique	19129	22,50
Métaplasie ± atypique de la JPC	17413	20,48
Total	137223 agents sur 84996 frottis	212,12

b.2. Pour les libano-syriennes

b.2.1. L'âge des patientes

Les frottis de dépistage ont prédominé entre 21 et 40 ans comme le montre le tableau 25 inspiré du tableau 10 de la page 64.

Tableau 25 : L'âge des patientes libano-syriennes

Classes d'âge (ans)	13 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	70 +	Total
Nombre de cas	74	4979	1742	296	177	161	39	7468
Pourcentage (%)	0.99	66.67	23.32	3.96	2.37	2.15	0.52	100

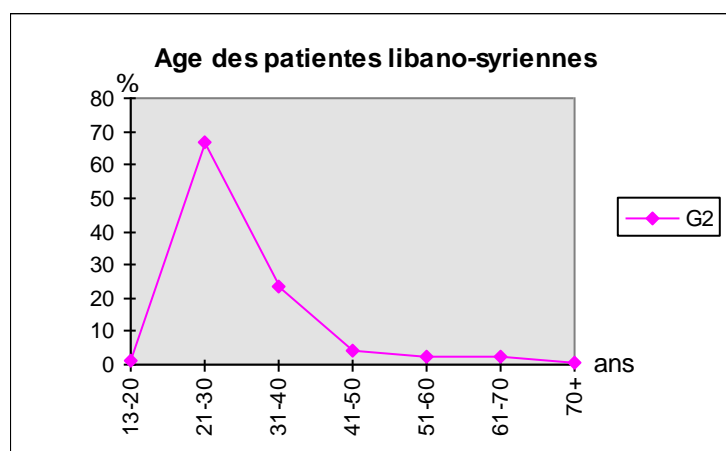


Fig.23

Peu d'entre ces femmes ont bénéficié d'un test de Papanicolaou avant 20 ans et après 40 ans.

b.2.2. L'aspect des frottis

Les dystrophies inflammatoires et infectieuses ont été majoritaires (55,33%). Le taux des néoplasies intra-épithéliales cervico-utérines CIN a été de 12,67%, ces lésions étant dominées par les dysplasies légères (10,3%). Le nombre relativement élevé des frottis normaux parmi les libano-syriennes pourrait rendre compte de la qualité de la couverture sanitaire pour ce groupe racial et partant, du statut socio-économique et du niveau d'instruction qui le caractérisent.

Tableau 26 : Le bilan cyto-pathologique des libano-syriennes

Classe	Nombre de cas	Pourcentage (%)	Moyenne d'âge
CI I P (normal)	2389	32	27
CI II P (dystrophie)	4132 (dont 402 K+)	55,33	29
CIN1/B1	769 (dont 641 K+)	10,3	23
CI III P (CIN2/B2)	119 (dont 32 K+)	1,59	34
CI IV P (CIN3/B2+)	58 (dont aucun K+)	0,78	43
Total	7468 frottis	100	

C'est aussi la dysplasie légère (CIN 1) qui a exercé pour ces femmes le poids le plus décisif sur la P.O.C.U

b.2.3. Le contrôle histopathologique des frottis de la classe

Tableau 27 : Le contrôle histo-pathologique des classes IVP pour les libano-syriennes

Type Histologique	Cytologie	Nombre de cas	Pourcentage (%)	
DS	CI IVP	30	0,40	51,72
CIS	CI IVP	24	0,32	41,38
CMI	CI IVP	3	0,04	5,17
C.Inv	CI IVP	1	0,01	1,73
Total	CI IVP	58	0,77	100

Ce tableau montre que pour les libano-syriennes, sur un frottis de la classe IVP, la probabilité a été relativement équivalente de retrouver une dysplasie sévère (0,40%) qu'un authentique cancer évoluant à bas bruit (0,37%). Ce qui illustre une fois de plus l'affirmation de MALINAS « la cytologie alerte ».

b.2.4. La P.O.C.U

Elle a été de 12,67% comme le montre le tableau 28. Ce résultat signifie que sur 100 femmes libano-syriennes considérées dans la population d'étude, 12 d'entre elles ont présenté des lésions malpigiennes intra-épithéliales du col de l'utérus susceptibles d'évoluer en l'absence d'une prise en charge précoce et adéquate vers un carcinome invasif cervico-utérin cliniquement patent.

Tableau 28 : La P.O.C.U pour les libano-syriennes

Classes	CIN1	CIN2	CIN3	P.O.C.U ($\sum CIN$)
Pourcentage (%)	10,3	1,59	0,78	12,67

Cette P.O.C.U bien qu'élevée ne semble pas alarmante eu égard la proportion des frottis normaux qui la supplante de loin (32%).

b.2.5. Les condylomes

Les condylomes atypiques ont été plus fréquents que les formes typiques pour les libano-syriennes comme le montre le tableau 29.

Tableau 29 : Les condylomes pour les libano-syriennes

Condylomes	Typiques	Atypiques	Total
Nombre	402	673	1075
Pourcentage (%)	37,40	62,60	100

Ces condylomes atypiques ont prédominé parmi les dysplasies légères (83,35%) comme le montre le tableau 30.

b.2.6. La moyenne d'âge des femmes selon l'aspect des frottis

Pour la femme libano-syrienne, il est apparu qu'entre 20 et 30 ans les frottis étaient tantôt normaux ou tantôt porteurs de lésions dystrophiques. De 30 à 45 ans le risque

d'anomalies cervicales à risque cancéreux prédominait. La moyenne d'âge de la pathologie cervico-utérine a été globalement inférieure à 45 ans (tableau 26).

b.2.7. La koilocytose (K+) (HPV) (PVH)

1075 frottis ont montré des stigmates de la présence dans la filière génitale dans sa forme infestante (koilocytes) soit 14,38% des frottis comme le montre le tableau 30.

Tableau 30 : La koilocytose parmi les libano-syriennes

Classes	Effectif	Nombre de cas	Pourcentage (%)	
			sur 7468 frottis	selon la classe
CI IP/K+	2389	0	0	0
CI IIP/K+	4132	402	5,38	9,72
CIN1/B1/K+	769	641	8,58	83,35
CI IIP/CIN2/B2/K+	119	32	0,42	26,89
CI IVP/CIN3/B2+/K+	58	0	0	0
Total	7468	1075	14,38	> 100

Cette koilocytose a prédominé sur les frottis de dysplasies légères (8,58%) et ceux de dystrophies infectieuses et inflammatoires (5,38%). La majorité des CIN1 a présenté une koilocytose (83,35%), celle-ci diminuant au fur et à mesure que le grade cyto-histologique des anomalies sur les frottis augmentait : 26,89% pour les CIN2; aucun cas parmi les CIN3.

b.2.8. La répartition des condylomes selon l'âge

Pour les libano-syriennes, les condylomes ont prédominé entre 13 et 40 ans (53,55%) comme le montre le tableau 31. Nous avons noté des proportions équivalentes entre 31-40 ans et de 41 à 60 ans ce qui pourrait suggérer une persistance du PVH dans les voies génitales puisque théoriquement le contag vénérien chez la femme diminue avec le déclin de l'activité génitale.

Tableau 31 : La répartition des condylomes selon l'âge pour les libano-syriennes

Classes d'âge (ans)	Nombre de cas	Effectif	Pourcentage (%)
13 – 20	74	14	18,91
21 – 30	4979	619	12,43
31 – 40	1742	387	22,21
41 – 50	296	31	10,47
51 – 60	177	19	10,73
61 – 70	161	4	2,48
70 +	39	1	2,56
Total	7468	1075	14,39

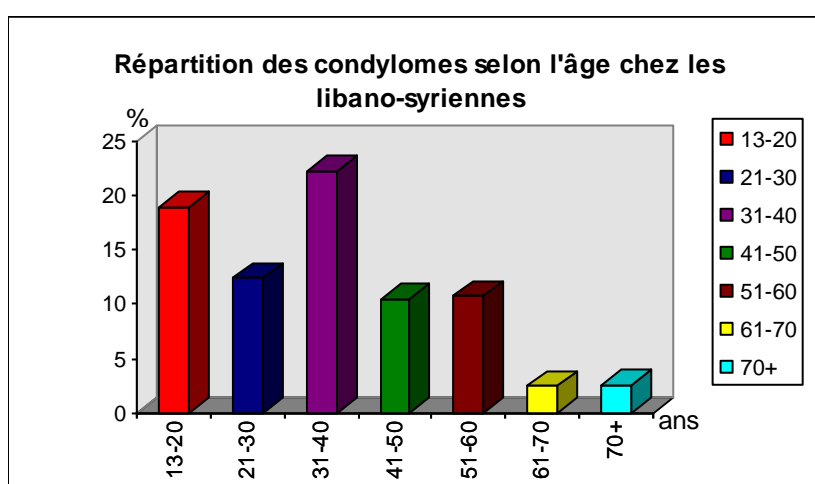


Fig.24

L'interprétation de ces résultats n'a pas tenu compte du degré de sévérité de la dysplasie associée et il ne faut pas perdre de vue que la koilocytose évolue en raison inverse du grade de la dysplasie.

b.2.9. Les agents pathogènes reconnus ou suspectés dans les frottis

Leur polymorphisme est reflété par le tableau 32. Ce tableau montre une moyenne de 1,07 agents pathogènes par frottis. Ce qui porte à croire que la coexistence de micro-organismes différents au sein d'un même frottis a été peu fréquentes. Ces constatations rendent compte de l'impact des facteurs socio-culturels et économiques sur l'incidence des infections génitales féminines dans cette population. Ces infections ont été dominées par la flore bactérienne agressive (54% soit la moitié des cas). Les autres agents pathogènes sont diversement représentés et dans des proportions moindres, de moins de 1% à 13%.

Le papillomavirus a occupé la deuxième position parmi tous ces agents pathogènes (HPV 13,44%). Cette incidence du PVH traduit le caractère ubiquitaire de cette M.S.T. Aussi la cytologie clinique occupe une place de choix dans le dépistage des infections génitales basses, de nature virale en particulier.

Tableau 32 : Les agents pathogènes suspectés ou reconnus dans les frottis des libano-syriennes

Agents pathogènes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
flore bactérienne agressive	4317	53,99
HPV (koilocytose)	1075	13,44
Chlamydiae trachomatis	642	8,03
Mycoplasme (inclusions intracytoplasmiques)		
HSV. II	619	7,74 } 7,90 8,16 }
HSV. V (CMV)	13	
Trichomonas vaginalis	589	7,36
Clue cells (Gardnerella vaginalis)	518	6,47
Filaments mycéliens et levures	217	2,71
Bacillose (petits lymphocytes +++ et plasmocytes ±)	5	0,06
Inflammation non spécifique	3951	52,90
Absence de Doederlein	3594	48,12
Métaplasie ± atypique de la JPC	2617	35,04
Total	7995 agents sur 7468 frottis	> 100

b.3. Pour les européennes et les américaines

b.3.1. L'âge des patientes

A l'instar des deux groupes raciaux précédents, les frottis cervico-vaginaux de dépistage ont prédominé entre 21 et 40 ans comme le montre le tableau 33 inspiré du tableau 10 de la page 68.

Tableau 33 : L'âge pour les patientes européennes et américaines

Classes d'âge (ans)	13 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	70+	total
Nombre de cas	217	2502	1191	581	711	406	94	5702
Pourcentage (%)	3.80	43.87	20.88	10.18	12.46	7.12	1.64	100

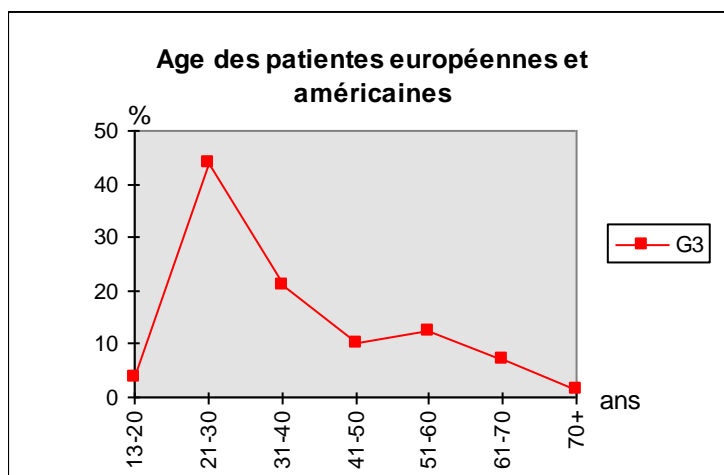


Fig.25

Il ressort de ce tableau que les frottis de dépistage sont pratiqués dans ce groupe racial précocement, dès la puberté, leur indication est maintenue après la ménopause et même bien au-delà. Ces constatations reflètent bien la situation socio-économique et sanitaire qui prévalent dans les pays occidentaux.

b.3.2. L'aspect des frottis

Nous notons d'après le tableau 34 qu'il y a eu pratiquement autant de frottis normaux (48,14%) que ceux de dystrophies inflammatoires et infectieuses (50,98%). Ces deux aspects ont supplanté de loin les néoplasies intra-épithéliales (CIN) du col de l'utérus; ceux-ci ont été retrouvés sur moins de 50% des frottis. Ces résultats plaident en faveur du rôle que le facteur racial et le statut socio-économique pourrait jouer dans le profil cyto-histo-pathologique des femmes occidentales vivant parmi nous et dans le déterminisme de la maladie cancéreuse cervico-utérine concernant ce groupe racial.

Tableau 34 : Le bilan cyto-pathologique pour les européennes et américaines

Classes	Nombre de cas	Pourcentage (%)	Moyenne d'âge (ans)
CI IP	2745 (dont 0 K+)	48,14	29
CI IIP	2802 (dont 319 K+)	49,14	25
CIN1/B1	116 (dont 98 K+)	2,03	27
CI III P (CIN2/B2)	37 (dont 18 K+)	0,64	35
CI IV P (CIN3/B2+)	3 (dont aucun K+)	0,05	39
Total	5702 frottis	100	

b.3.3. Le contrôle histopathologique des frottis de la classe IVP

Il n'a pas été retrouvé de cancers vrais infra-cliniques (CMI et C.inv.) mais seulement des lésions préinvasives (DS et CIS), ce qui suggère que cette affection serait plutôt l'apanage des milieux défavorisés sur le plan socio-économique (tableau 35).

Tableau 35 : Le contrôle histo-pathologique pour les européennes et américaines

Type histologique	Cytologie	Nombre de cas	Pourcentage (%)	
			Sur 5702 frottis	sur 3 CI IVP
DS	CI IVP	2	0,03	66,7
CIS	CI IVP	1	0,02	33,3
Total	CI IVP	3	0,05	100

b.3.4. La P.O.C.U

Elle s'est élevée à 2,73% comme nous le montre le tableau 36 et a été influencée pour ces femmes en majorité par les LMI de bas grade (CIN1). Ce faible score met en exergue les relations étroites entre les divers paramètres déjà évoqués et l'incidence des anomalies précancéreuses du col de l'utérus.

Tableau 36 : La P.O.C.U pour les européennes et les américaines

Classes	CIN1	CIN2	CIN3	P.O.C.U (\sum CIN)
Pourcentage (%)	2,03	0,65	0,05	2,73

b.3.5. Les condylomes

Les condylomes typiques ont été retrouvés plus fréquemment (73,33 %) que les formes atypiques (26,67%) dont la plupart, pour ces dernières, associées à des dysplasies légères (84,48%).

Tableau 37 : Les condylomes pour les européennes et américaines

Condylomes	Typiques	Atypiques	Total
Nombre	319	116	435
Pourcentage (%)	73,33	26,67	100

b.3.6. La moyenne d'âge des femmes selon l'aspect des frottis

Pour les femmes européennes et américaines de la population d'étude, entre 20 et 30 ans, les frottis tantôt ont été normaux tantôt ont présenté des lésions d'allure plutôt bénigne (inflammations, LMI de bas grade). Entre 30 et 40 ans, le risque de lésions cervicales à potentiel cancéreux a représenté l'éventualité la plus fréquente. La moyenne d'âge s'est située pour ce groupe racial au-dessous de 45 ans, à l'instar des deux groupes raciaux précédents, pour la pathologie cervico-utérine ce qui traduit l'impact de facteurs tels que la couverture sanitaire, niveau d'instruction et culture biomédicale, statut socio-économique sur cette pathologie en dépit de la libéralisation des mœurs qui caractérise le climat socioculturel de ces populations.

b.3.7. La koilocytose (K+) (PVH) (HPV)

Elle a été retrouvée sur 435 frottis soit 7,62%. La koilocytose a prédominé sur les frottis de dystrophies infectieuses et inflammatoires comme le montre le tableau 38 et sa prévalence décroissait au fur et à mesure que le dysplasie s'aggrave.

Tableau 38 : La koilocytose pour les européennes et américaines

Classes	Effectif	Nombre de cas	Pourcentage (%)	
			sur 84996 frottis	selon la classe
CI IP/K+	2745	0	0	0
CI IIP/K+	2907	319	5,59	10,97
CIN1/B1/K+	116	98	1,72	84,48
CI IIP/CIN2/K+	37	18	0,31	48,65
CI IVP/CIN3/K+	3	0	0	0
Total	5702	435	7,62	100

b.3.8. La répartition des condylomes selon l'âge

C'est entre 13 et 40 ans que la majorité des individus porteurs de condylomes parmi les européennes et américaines a été retrouvée comme le montre le tableau 39 (32,33%).

Cette prévalence s'est ensuite rapidement abaissée à partir de 41 ans.

Tableau 39 : La répartition des condylomes selon l'âge pour les européennes et américaines

Classes d'âge (ans)	Nombre	Effectif	Pourcentage (%)
13 – 20	217	19	8,75
21 – 30	2502	212	8,47
31 – 40	1191	180	15,11
41 – 50	581	17	2,92
51 – 60	711	5	0,70
61 – 70	406	1	0,24
70+	94	1	1,06
Total	5702	435	7,62

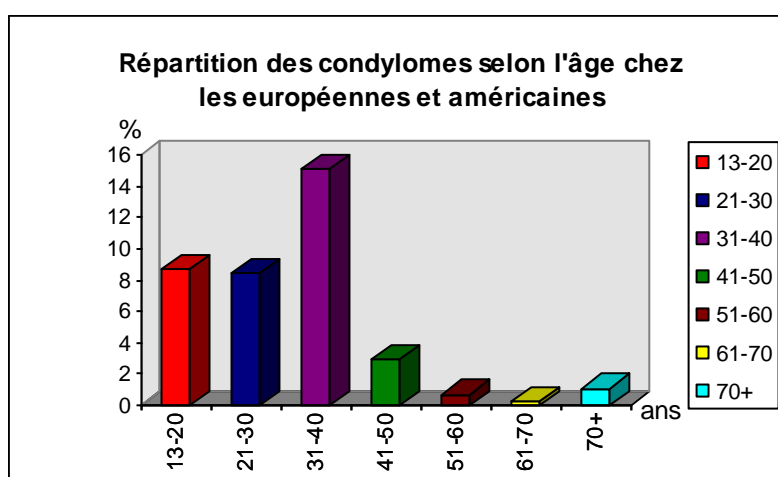


Fig.26

b.3.9. Les agents pathogènes suspectés ou reconnus dans les frottis

Ils ont été dominés par la flore bactérienne agressive comme le montre le tableau 40. Le papillomavirus humain a occupé le second rang (15,47%) parmi les agents en cause. La moyenne a été de 0,49 agent par frottis ce qui témoigne de la faible prévalence des coinfections au niveau des voies génitales basses pour les femmes européennes et américaines.

Tableau 40 : Les agents pathogènes suspectés ou reconnus dans les frottis des européennes et américaines

Agents pathogènes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Flore bactérienne agressive	1405	49,96
HPV (koilocytose)	435	15,47
Trichomonas vaginalis	307	10,91
HSV. II	284	10,10 0,24 } 10,34
HSV. V (CMV)	7	
Chlamydiae trachomatis		
Mycoplasme (inclusions intracytoplasmiques)	212	7,35
Filaments mycéliens et levures	97	3,45
Gardnerella vaginalis (clue cells)	63	2,24
Bacillose (petits lymphocytes +++ et et plasmocytes ±)	2	0,07
Absence de Doederlein	3835	67,25
Inflammation non spécifique	1889	33,12
Métaplasie ± atypique de la JPC	1152	20,20
Total	2812 agents sur 5702 frottis	>100

c. Du point de vue transversal

c.1. L'âge des patientes

Il ressort du tableau 10 de la page 68 que le plus grand nombre de frottis a été pratiqué entre 20 et 40 ans pour les trois groupes raciaux de la population d'étude. Avant l'âge de 20 ans et au-delà de 50 ans peu de femmes ont bénéficié d'un test de Papanicolaou parmi les négro-africaines et les libano-syriennes. L'activité colpocytologique de dépistage a été couramment pratiquée pour les européennes et les américaines à toutes les tranches d'âge y compris en dehors de la période de l'activité reproductive. Cette activité reproductive est pour les négro-africaines et les libano-syriennes le principal critère motivant un frottis cervico-vaginal de dépistage pour des raisons socio-culturelles comme nous l'avons déjà évoqué.

c.2. Les frottis normaux

Le tableau 41 montre que leur incidence a été (à 95% de chances) plus élevée pour les européennes et américaines. En effet les tests statistiques ont montré un $\chi^2 = 8382,13$ dl= 2 p.value = 0 < 0,05. (Les tests d'indépendance ont été faits grâce au logiciel de statistiques STATGRAPHICS de l'American Statistical Corporation).

Tableau 41 : Les frottis normaux selon la race

Race	G1	G2	G3
Frottis normaux			
Nombre	8 786 (sur 84 996)	2 389 (sur 7 468)	2 745 (sur 5 702)
Pourcentage (%)	10,34	32	48,14

Cette incidence est restée inférieure à 50% quel que soit le groupe racial considéré, ce qui eu égard la situation sanitaire caractérisant individuellement ces différents groupes raciaux pourrait suggérer une influence probable des facteurs environnementaux sur la pathologie génitale féminine.

c.3. Les dystrophies inflammatoires et infectieuses

Elles ont constitué le principal aspect lésionnel retrouvé au sein des frottis pour les trois groupes raciaux. Comme le montre le tableau 42, elles ont prédominé parmi les négro-africaines ($\chi^2 = 4581,20$, $dl = 2$, $p.value = 0 < 0,05$).

Tableau 42 : Les dystrophies inflammatoires et infectieuses selon la race

Race C1 I1p	G1	G2	G3
Nombre	67609 (sur 84996)	4132 (sur 7468)	2802 (sur 5702)
Pourcentage (%)	79,54	55,33	59,14

Ces résultats rendent compte de l'ampleur du problème posé dans nos milieux par les infections génitales et par les conflits hormonaux au niveau des épithéliums génitaux qu'elles leur soient associées ou non.

c.4. Les dysplasies légères

Elles ont représenté 10% (pour les libano-syriennes) et parfois moins de l'ensemble des lésions retrouvées au niveau des frottis comme le montre le tableau 43. Les faibles taux retrouvés pour les occidentales pourrait suggérer l'existence d'une association entre le facteur racial (ou plus précisément les facteurs génétiques) et l'incidence de ce type de lésion. ($\chi^2 = 341,72$, $dl = 2$, $p.value = 0 < 0,05$).

Tableau 43 : Les dysplasies légères selon la race

Race CIN 1	G1	G2	G3
Nombre	5963 (sur 84996)	769 (sur 7468)	116 (sur 5702)
Pourcentage (%)	7,01	10,3	2,03

c.5. Les dysplasies moyennes

Leur incidence s'est située aux alentours de 2% ou moins comme le montre le tableau 44. L'histoire naturelle des lésions précancéreuses du col de l'utérus fait ressortir qu'une filiation existe entre les divers degrés de ces lésions et qu'à chacun de ces grades lésionnels trois modalités évolutives existent : la stabilité, la régression ou l'aggravation.

Tableau 44 : Les dysplasies moyennes selon la race

Race CIN 2	G1	G2	G3
Nombre	1197 (sur 84996)	119 (sur 7468)	37 (sur 5702)
Pourcentage (%)	2,11	1,59	0,65

Pour les trois groupes raciaux nous avons remarqué que la prévalence des CIN avait tendance à décroître au fur et à mesure que le grade cytologique de la lésion s'aggrave comme le prouve du reste le tableau 44. Les négro-africaines sont celles qui ont présenté le taux le plus élevé pour les dysplasies moyennes. ($\chi^2 = 25,42$; $dl = 2$; $p.value = 3.10^{-6} < 0,05$). L'influence de paramètres tels que la couverture sanitaire, le niveau d'instruction, le statut matrimonial, la

gestité et la situation socio-économique sur le grade des anomalies précancéreuses du col de l'utérus pourrait expliquer les faibles taux de CIN2 retrouvés parmi les 2 autres groupes raciaux.

c.6. Les dysplasies suspectes de malignité

Elles ont prédominé dans le groupe des négro-africaines comme le montre le tableau 45. Elles ont été rares pour les européennes et les américaines de la population d'étude. ($\chi^2 = 54,3$; $df = 2$; $p.value = 1,6.10^{-12} < 0,05$). Ces résultats semblent confirmer l'existence d'un lien entre l'origine géographique et le grade cytologique des dysplasies du col de l'utérus.

Tableau 45 : Les dysplasies suspectes de malignité selon la race

CIN 3 \ Race	G1	G2	G3
Nombre	841 (sur 84996)	58 (sur 7468)	3 (sur 5702)
Pourcentage (%)	1	0,78	0,05

Ces résultats suggèrent qu'il est plus fréquent de retrouver ces types de lésions au niveau des frottis des femmes issues de milieux défavorisés au plan socio-économique puisque nous avons souligné que l'écrasante majorité des prélèvements effectués chez les femmes négro-africaines provenait des centres secondaires de la pyramide sanitaire du Sénégal.

c.7. Le contrôle histo-pathologique des frottis de la classe IVP

Il a montré des proportions relativement équivalentes entre les lésions non cancéreuses et les cancers vrais infra-cliniques pour les négro-africaines et les libano-syriennes : 40 à 50%. Pour les européennes et les américaines a été du simple au double entre ces deux types lésions (tableau 46).

Tableau 46 : Le contrôle histopathologique des frottis de la classe IVP selon la race

Histologie \ Race	G1		G2		G3	
	Nbre	Pcentage (%)	Nbre	Pcentage (%)	Nbre	Pcentage (%)
Non cancéreux (dysplasies sévères)	467 (sur 851)	54,88	30 (sur 58)	51,72	2 (sur 3)	66,7
Cancers infracliniques	384 (sur 851)	45,12	28 (sur 58)	48,27	1 (sur 3)	33,3

D'après ce tableau la hantise du cancer du col devrait s'appliquer plus aux femmes négro-africaines et libano-syriennes qu'aux européennes et américaines. Ces résultats plaident en faveur de la cytologie (« alerte » selon MALINAS) en mettant en évidence sa place privilégiée dans la stratégie globale de prévention du cancer cervico-utérin.

c.7.1. Les dysplasies sévères

Comme le montre le tableau 46, elles ont été les lésions les plus fréquemment décelées à l'histologie de contrôle des frottis de la classe IVP.

c.7.2. Les cancers infra-cliniques du col de l'utérus

Toujours d'après le tableau 46, leur incidence a été de 45,12% pour les négro-africaines et 48,27% pour les libano-syriennes, parmi les frottis de la classe IV P. Les européennes et les américaines sont les seules chez qui il n'aurait été retrouvé ni micro-invasion ni invasion avérée à travers cette étude. L'accessibilité de nos populations à la colposcopie et aux techniques de

pointe en biologie moléculaire (typage viral par PCR, HIS, etc.) étant extrêmement limitée, AFOUTOU et collaborateurs eu égard aux résultats précédents proposent à l'intention des praticiens exerçant en milieu médicalement défavorisé les attitudes suivantes :

- un frottis systématique entre 20 et 40 ans
- traiter l'infection génitale sous-jacente et surveiller les femmes ayant présenté des frottis de la classe IIP à la classe IIIP.
- effectuer une colposcopie et une biopsie systématiquement chez les femmes porteuses de frottis de la classe IVP.

Ces différents résultats permettent en outre de se rendre compte des difficultés posées par les classifications de Papanicolaou, de Bethesda et celle de l'O.M.S. dans l'appréciation et le reflet du pronostic des lésions malpighiennes intra-épithéliales chez les femmes dans nos milieux. Ils justifient la classification proposée par le laboratoire de cytologie clinique du CHU de Dakar en la matière, depuis 1990 et qui intègre ces trois générations de concepts :

- notion de classes de Papanicalaou
- notion de dysplasies légère, modérée, sévère, CIS (OMS)
- notion de néoplasies intra-épithéliales CIN (Richart)
- notion de grades de Bethesda .

c.8. La pression oncologique cervico-utérine (P.O.C.U)

Elle exprime le pourcentage des femmes qui, dans une population considérée, sont porteuses d'anomalies du col de l'utérus compatibles avec un authentique cancer du col de l'utérus cliniquement muet ou susceptibles d'évoluer, en l'absence d'un traitement précoce et approprié, vers un cancer invasif du col de l'utérus avéré, et ce, à plus ou moins brève échéance. Il s'agit donc d'un indice qui aspire à exprimer la dynamique du problème posé par les lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. La P.O.C.U est obtenue par l'addition des divers degrés et/ou grades de ces types de lésions. Comme le montre le tableau 47, la pression oncologique cervico-utérine de la population d'étude a été plus forte parmi les femmes libano-syriennes, cette valeur ayant été liée essentiellement aux CIN1 pour les 3 groupes raciaux.

Tableau 47 : La P.O.C.U selon la race

Race	G1	G2	G3
P.O.C.U (\sum CIN)	10,12%	12,67%	2,73%

Les négro-africaines sont celles qui ont présenté les taux les plus élevés pour les lésions cytologiques les plus sévères. Ainsi, la P.O C.U exprime la dynamique physio-pathologique des lésions infra-cliniques du col de l'utérus mais ne préjuge pas de la sévérité des divers degrés des anomalies cytologiques qu'elle regroupe.

c.9. Les condylomes typiques

Ce sont des cellules malpighiennes au sein desquelles l'infection par le papillomavirus humain se reconnaît par la présence du virus sous sa forme dite épisomale. Le critère cytologique est la présence d'une koïlocytose associée à de la parakératose sans inversion du rapport nucléo-cytoplasmique. Ces cellules sont donc caractérisées par une multiplication virale intense : ce sont des lésions dites productives de virus, c'est-à-dire infestantes. Ce sont des lésions très contagieuses.

Tableau 48 : Les condylomes typiques selon la race

Race	G1 (14329)	G2 (1075)	G3 (435)
C.TYPIQUES	7691 (54,05%)	402 (37,40%)	319 (73,33%)

Le tableau 48 montre que ces lésions ont prédominé parmi les européennes et les américaines. ($\chi^2 = 180,10$; $dl = 2$; $p.value = 0 < 0,05$). Ce qui pourrait signifier que les HPV de type non oncogène seraient plus fréquents parmi les femmes occidentales que parmi leurs sœurs africaines ou libano-syriennes malgré un environnement écobioologique commun.

c.10. Les condylomes atypiques

Ici, des stigmates d'anarchie cellulaire témoin du potentiel oncogène du type causal de PVH s'associent à une koïlocytose et de la parakératose : le rapport nucléo-cytoplasmique s'inverse car la cellule malpighienne est le siège d'une réplication virale intense. Le génome viral s'intègre à celui de la cellule, produisant peu à peu des cellules atypiques.

Tableau 49: Les condylomes atypiques selon la race

Race	G1 (14230)	G2 (1075)	G3 (435)
C. ATYPIQUES	6539 (45,95%)	673 (62,60%)	116 (26,67%)

Ceci explique le sigle K⁺ : la koïlocytose associée à une CIN signe le condylome atypique primum movens du carcinome épidermoïde de l'exocol. En effet, c'est de l'anarchie cellulaire que naît le cancer. Parmi les trois groupes raciaux de la population d'étude, le taux le plus élevé de condylomes atypiques a été retrouvé chez les libano-syriennes. ($\chi^2 = 180,52$; $dl = 2$; $p.value = 0 < 0,05$).

D'après les tableaux 48 et 49 pour les négro-africaines et les euro-américaines, la majorité des condylomes ont été d'aspect typique. Les HPV génitaux en cause seraient donc plus fréquemment les types non oncogènes. Pour les libano-syriennes, les condylomes atypiques ont prédominé par rapport aux condylomes typiques. Les types oncogènes des PVH génitaux seraient donc les plus fréquents pour ce groupe racial.

c.11. L'âge des femmes selon l'aspect des frottis

c.11.1. Les frottis normaux et les lésions bénignes (non cancéreuses)

Ils ont été plus fréquents entre 20 et 30 ans pour tous les groupes raciaux comme le montre le tableau 50.

Tableau 50 : Les frottis normaux et les lésions non cancéreuses selon la race et l'âge

Race	G1	G2	G3
Tranche d'âge	20-30 ans (dystrophies) 30-40 ans (frottis normaux)	20-30 ans	20-30 ans

La tranche d'âge observée parmi les négro-africaines pour les frottis normaux d'après ce tableau a été celle qui correspond au pic de l'activité reproductive et de la contraception dans ces milieux.

Pour les deux autres groupes raciaux, les conditions sanitaires sont voisines ce qui pourrait expliquer la similitude de leurs résultats concernant l'âge des femmes et les frottis normaux ou les lésions bénignes du col. La situation colpocytologique paraît ainsi influencée par des facteurs hormonaux, tout au moins pour les négro-africaines.

c.11.2. Les frottis de cancer ou à risque de malignité

Ils ont été rencontrés surtout entre 30 et 40 ans quelle que soit la race dans la population d'étude comme le montre le tableau 51.

Tableau 51 : Les frottis de cancer ou à risque de malignité selon la race et l'âge

Race	G1	G2	G3
Tranche d'âge	30-40 ans	30-45 ans	30-40 ans

Il s'agit donc aussi de la période qui coïncide avec le pic physiologique de l'activité reproductive et/ou anticonceptionnelle. Dans tous les cas cette période est la plus exposée aux variations hormonales. Ces résultats pourraient plaider en faveur du rôle des facteurs sur l'aspect cytologique des frottis.

c.12. La koïlocytose (K+)

Son incidence a été comparable entre les négro-africaines et les libano-syriennes comme nous le voyons sur le tableau 52. ($\chi^2 = 345,75$; dl = 2; p.value = $0 < 0,05$).

Tableau 52 : La koïlocytose selon la race

Race	G1 (84996)	G2 (7468)	G3 (5702)
K+ (%)	14230 (16,74%)	1075 (14,39%)	435 (7,62%)

L'infection à PVH est une affection ubiquitaire : comme toutes les M.S.T, elle sévit plus particulièrement dans des circonstances environnementales particulières.

La similitude des incidences retrouvées entre les négro-africaines et les libano-syriennes fait évoquer l'hypothèse de l'existence de brassage de population entre ces deux groupes raciaux.

c.13. La koïlocytose selon les classes cytologiques

Tous les groupes raciaux ont montré que la koïlocytose prédomine sur les frottis de dysplasies légères (CIN), qu'il peut y avoir condylome sans koïlocytes mais qu'il ne peut y avoir de koïlocytes sans condylomes et enfin, que la koïlocytose diminue au niveau des frottis au fur et à mesure que la lésion cytologique s'aggrave.

c.14. La répartition des condylomes selon l'âge

Les effectifs des différentes tranches d'âge ont été très disparates d'un groupe à l'autre bien que nous ayons noté une majorité de femmes de 20 à 40 ans quel que soit le groupe racial considéré. Le tableau ci-dessous (53) montre que les condylomes et donc l'infection par les PVH sévissent surtout entre ces deux limites d'âge. Ceci confirme le caractère sexuellement transmissible de cette affection et souligne l'ampleur des tâches à mener concernant la prévention primaire.

Tableau 53 : La répartition des condylomes selon l'âge et la race

Classes d'âge (ans)	G1		G2		G3	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
13 - 20	1635	41,95	14	18,91	19	8,75
21 - 30	5965	18,86	619	12,43	212	8,45
31 - 40	4205	13,73	387	22,21	180	15,11
41 - 50	1220	9,80	31	10,47	17	2,92
51 - 60	740	20,77	19	10,73	5	0,70
61 - 70	430	21,86	4	2,48	1	0,24
70+	35	3,91	1	2,56	1	1,06
Total	14230		1075		435	

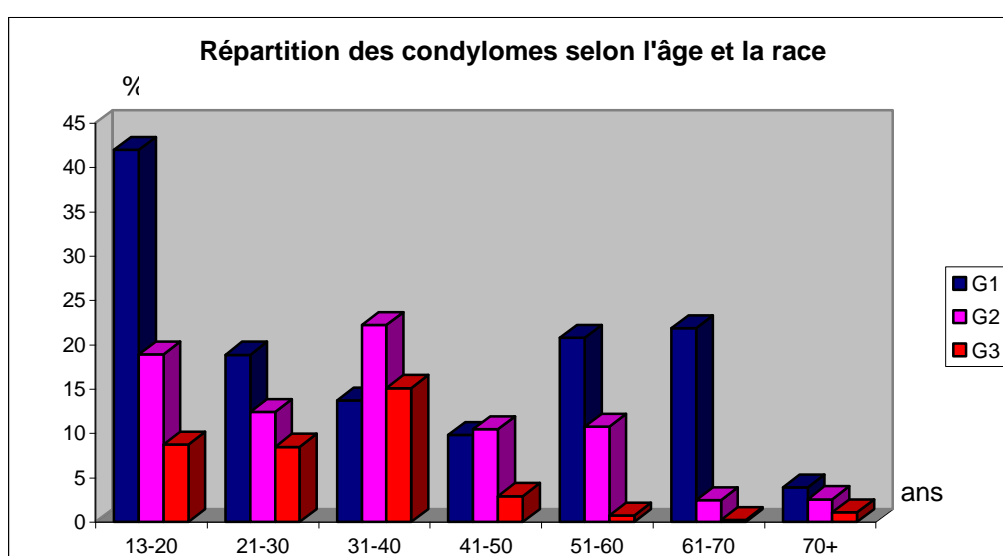


Fig 27

c.15. Les agents pathogènes reconnus ou suspectés dans les frottis

c.15.1 La moyenne des agents pathogènes

Les co-infections ont été fréquentes parmi les négro-africaines et les libano-syriennes, elles ont été rares pour les européennes et les américaines comme le montre le tableau 54.

Tableau 54 : La moyenne des agents pathogènes selon la race

Race (Nbre de frottis)	G1 (84996)	G2 (7468)	G3 (5702)
Moyenne des agents pathogènes	1,61 (137223)	1,07 (7995)	0,49 (2812)

c.15.2 La flore bactérienne agressive

Elle a représenté le principal phénomène pathologique caractérisant l'écologie microbienne de la sphère génitale pour tous les groupes raciaux de la population d'étude.

Son incidence a été inférieure à 50% pour les négro-africaines et a avoisiné ce taux pour les deux autres groupes raciaux (tableau 55).

Tableau 55 : La flore bactérienne agressive selon la race

Race (Nbre d'agents pathogènes)	G1 (137223)	G2 (7995)	G3 (2812)
Flore bactérienne agressive	51273 (37,34%)	4317 (53,99%)	1405 (49,96%)

La discordance de ces résultats en faveur de la population négro-africaine ne traduit pas une situation plus satisfaisante pour ce groupe racial par rapport aux deux autres mais reflète la compétition qui existe au niveau de la filière génitale de ces femmes entre cette flore agressive et de nombreux et divers autres agents pathogènes comme le montre la moyenne des agents pathogènes retrouvés au niveau des frottis de ces femmes.

c.15.3. La flore de Doederlein

Elle joue un rôle de défense et contribue au maintien de la trophicité du vagin. Elle est soumise à l'influence de l'équilibre (et du déséquilibre) hormonal au niveau des épithéliums génitaux et à celle de l'interférence de processus infectieux locaux. Il n'a pas été retrouvé de Doederlein chez au moins la moitié des femmes quelle que soit la race (tableau 56).

Ces résultats confirment l'ampleur du problème posé par les infections génitales chez les négro-africaines comme précédemment souligné.

Tableau 56 : La flore de Doederlein selon la race

Race (Nbre d'agents pathogènes)	G1 (84996)	G2 (7468)	G3 (5702)
Absence de Doederlein (D-)	73669 (86,67%)	3594 (48,12%)	3835 (67,25%)

c.15.4 Le papillomavirus humains (HPV) (PVH)

Les proportions ont été superposables entre tous les groupes raciaux (tableau 57).

Tableau 57 : L'infection à HPV selon la race

Race (Nbre d'agents pathogènes)	G1 (137223)	G2 (7995)	G3 (2812)
HPV	14230 (10,36%)	1075 (13,44%)	435 (15,47%)

L'infection à HPV est donc bien une affection cosmopolite. Dans notre population d'étude, elle a concerné en moyenne une femme sur 10. Elle a occupé le troisième rang pour les négro-africaines et le deuxième rang concernant les deux autres groupes raciaux parmi l'ensemble des agents pathogènes.

c.15.5. Les mycoses génitales

Elles sont favorisées et entretenues par les désordres hormonaux génitaux. Elles ont prédominé parmi les négro-africaines comme le montre le tableau 58.

Tableau 58 : Les mycoses génitales selon la race

Race (Nbre d'agents pathogènes)	G1 (137223)	G2 (7995)	G3 (2812)
Mycoses	27 681 (20,17%)	217 (2,71%)	97 (3,45%)

Ces résultats incitent à penser que les négro-africaines sont plus fréquemment confrontées aux perturbations hormonales que leurs soeurs libano-syriennes, européennes et américaines.

Celles-ci peuvent être liées aux épisodes de la grossesse, à la contraception par des agents chimiques, à l'usage intempestif d'antiseptiques locaux. Les mycoses ont occupé le

deuxième rang pour les négro-africaines et le septième rang pour les deux autres groupes raciaux parmi les agents pathogènes.

c.15.6. Les herpès virus génitaux et apparentés

Leur incidence varie de 7 à 10% (tableau 59).

Tableau 59 : Les herpès virus génitaux selon la race

Race (Nbre d'agents pathogènes)	G1 (137223)	G2 (7995)	G3 (2812)
HSV. II et HSV. V (CMV)	9007 (7,11%)	632 (7,90%)	291 (10,34%)

Ils ont occupé la sixième place pour les négro-africaines et la quatrième place pour les libano-syriennes et les euro-américaines parmi les agents pathogènes.

c.15.7. Chlamydiae trachomatis et les mycoplasmes (inclusions intracytoplasmiques)

Leur incidence a été plus faible pour les négro-africaines par rapport aux deux autres groupes raciaux (tableau 60).

Tableau 60 : Les chlamydiae et mycoplasmes selon la race

Race (Nbre d'agents pathogènes)	G1 (137223)	G2 (7995)	G3 (2812)
Chlamydiae et mycoplasmes	5937 (4,32%)	642 (8,03%)	212 (7,53%)

Ces agents ont occupé la 7^e place pour les négro-africaines, la 3^e place pour les libano-syriennes, la 5^e place pour les européennes et les américaines dans l'écosystème vaginal.

c.15.8. Gardnerella vaginalis (clue-cells)

Il a prédominé parmi les négro-africaines (tableau 61)

Tableau 61 : Gardnerella vaginalis selon la race

Race (Nbre d'agents pathogènes)	G1 (137223)	G2 (7995)	G3 (2812)
Clue-cells	14817 (10,79%)	518 (6,47%)	63 (2,24%)

Ces résultats correspondent à la troisième place pour les négro-africaines, la sixième place pour les libano-syriennes, la septième place pour les européennes et les américaines parmi les agents infectieux.

c.15.9. Trichomonas vaginalis

Il a prédominé parmi les européennes et les américaines (tableau 62).

Tableau 62 : Trichomonas vaginalis selon la race

Race (Nbre d'agents pathogènes)	G1 (137223)	G2 (7995)	G3 (2812)
Trichomonas vaginalis	13126 (9,56%)	589 (7,36%)	307 (10,91%)

Ceci correspond à la cinquième place pour les négro-africaines et les libano-syriennes, la troisième place pour les européennes et les américaines, parmi les espèces rencontrées.

c.15.10. La suspicion de tuberculose génitale

Elle a été relativement négligeable pour tous les groupes raciaux (tableau 63), à savoir moins de 0,5%.

Tableau 63 : La tuberculose génitale (suspicion) selon la race

Race (Nbre d'agents pathogènes)	G1 (137223)	G2 (7995)	G3 (2812)
Bacillose (petits lymphocytes +++, plasmocytes ±)	391 (0,28%)	5 (0,06%)	2 (0,07%)

c.16. Les inflammations non spécifiques

Divers agents non infectieux, de nature physique (contraception par DIU par exemple) ou chimique (sperme, conflits hormonaux locaux, etc.) peuvent être à l'origine d'états inflammatoires chroniques au niveau de la filière cervico-vaginale. Ces agents sont autant de facteurs potentialisant et/ou favorisant le déséquilibre de la flore de Döderlein et surtout la virulence des PVH du type oncogène.

Tableau 64 : Les inflammations non spécifiques selon la race

Race (Nbre d'agents pathogènes)	G1 (84996)	G2 (7468)	G3 (5702)
Inflammations non spécifiques	19129 (22,50%)	3951 (52,90%)	1889 (32,12%)

Ces inflammations non spécifiques ont prédominé parmi les libano-syriennes et leur prévalence a été comparativement moindre pour les négro-africaines. L'usage intempestif d'antiseptiques locaux par les libano-syriennes et les européennes et américaines pourrait jouer un rôle important dans ces résultats.

c.17. La métaplasie plus ou moins atypique de la jonction cylindro-pavimenteuse

Elle accompagne la réparation consécutive à toutes les agressions de quelle que nature que ce soit subies par le col de l'utérus. Nous remarquons d'après le tableau 65 ci-dessous qu'elle a prédominé dans le groupe des libano-syriennes et que son incidence a été comparable entre les deux autres groupes raciaux.

Tableau 65 : La métaplasie plus ou moins atypique de la J.C.P selon la race

Race (Nbre d'agents pathogènes)	G1 (137223)	G2 (7995)	G3 (2812)
Métaplasie de la J.C.P	17413 (20,48%)	2617 (35,04%)	1152 (20,20%)

L'intérêt pour ce phénomène est capital puisque nous savons le rôle de la jonction cylindro-pavimenteuse et surtout celui de la métaplasie dont elle pourrait être le siège, en étant que lieu électif d'initiation de l'oncogénèse cervico-utérine.

2.1.2. A PROPOS DES AUTRES ACTIVITES DE COLPOCYTOLOGIE STANDARD MENEES PAR LE LABORATOIRE EN MILIEU NEGRO-AFRICAIN

2.1.2.1. L'ÉVOLUTION DES LÉSIONS RETROUVÉES AU NIVEAU DES FROTTIS CERVICO-VAGINAUX DE DÉPISTAGE

L'évolution de la situation colposcytologique a été étudiée sur 4795 femmes européennes et libanaises âgées de 16 à 75 ans (moyenne = 33 ans) vivant à Dakar durant la période de 1981 à 1984. Un premier test de Papanicolaou a été effectué pour chacune d'elle dans le laboratoire

de Cytologie entre 1981 et 1982. Toutes les lésions dépistées ont été traitées notamment les frottis 0P et IIP. Les patientes ont ensuite été soumises à un test de contrôle annuel à partir de 1983. Au terme de cette étude, AKAKPO [8] a rapporté les résultats suivants regroupés dans le tableau 66.

Tableau 66 : Evolution colpocytologique pour des femmes européennes et libanaises vivant à Dakar

Période	CI 0P	CI IP	CI IIP	CI IIP (CIN1-2)	CIN 3	P.O.C.U
1981-1982	3,15%	14,75%	72,33%	9,48%	0,28%	9,76%
1983	0%	16,14%	80,85%	2,63%	0,37%	3%

Ce tableau met en évidence :

- une augmentation annuellement croissante des frottis normaux (CL IP)
- une réduction progressive des dystrophies infectieuses et inflammatoires (CL IIP)
- une réduction rapide des dysplasies moyennes (CL IIP)
- une réduction singulière de la P.O.C.U par raréfaction des classes IVP et des atypies cellulaires cervicales à haut risque de malignité.

Ces constatations rendent compte de l'impact des dystrophies infectieuses et inflammatoires du col et de leur prise en charge sur l'incidence et l'évolution des néoplasies intra-épithéliales du col encore appelées dysplasies du col ou lésions malpighiennes intra épithéliales du col.

2.1.2.2. LA COLPOCYTOLOGIE STANDARD À DES PROSTITUÉES

Sur 1000 prostituées négro-africaines âgées de 21 à 61 ans (moyenne = 30 ans) exerçant officiellement dans la région de Dakar, des prélèvements cervico-vaginaux ont été pratiqués. Ces prélèvements ont été adressés au laboratoire de Cytologie pour la coloration des lames et le diagnostic cytologique. ITIBAR [57] en 1987 est parvenu aux résultats suivants :

* Au plan des caractéristiques générales

- 75,6% de ces femmes étaient sénégalaises et 24,4% étaient des immigrés.
- Pour 93% des cas, les conditions socio-économiques et psychologiques d'existence entre 10 et 20 ans d'âge ont été précaires.
- 95,8% des femmes avaient entre 21 et 45 ans.
- 13,8% étaient des nulligestes ; 66,9% avaient moins de 5 enfants ; 19,3% avaient plus de 5 enfants et 28,7% souffraient d'une stérilité secondaire.

La prédominance des multipares parmi les prostituées pourrait soulever la question de l'existence officielle et tout à la fois secrète de cette pratique chez des femmes en situation maritale. Elle fait aussi évoquer le rôle de l'instabilité maritale ou des grossesses non désirées fruits de cette activité sexuelle chez ces femmes prostituées et mères, peut-être célibataires.

* Au plan colpocytologique

Comme le montre le tableau 67, la majorité des frottis se sont avérés porteurs de dysplasies légères (52,5%). Celles-ci ont été responsables pour ces femmes de l'ampleur de la pression oncologique cervico-utérine (60,2%).

Tableau 67 : L'aspect des frottis pour des prostituées

Classe	Nombre de cas	Pourcentage (%)
CL IP	18	1,8
CL IIP	380	38
CIN 1	525	52,5
CIN 2	70	7

CIN 3	7	0,7
Total	1000	100

*** P.O.C.U = 60,2%**

Les infections et inflammations ont représenté le 2^e aspect le plus fréquent sur ces frottis. Moins de 2% des frottis sont apparus normaux. Les atypies cellulaires suspectes de malignité ont été rares (moins d'1%).

** Le contrôle histo-pathologique des classes IVP (ou CIN 3)*

Il n'a été possible que chez 6 femmes sur 7 et a révélé 5 cas lésions carcinomateuses intra épithéliales (CIS ou CIE) et 1 carcinome micro invasif

Ces résultats semblent mettre en évidence une fois de plus, les étroites relations qui existent entre la surveillance des infections génitales basses (surveillance à laquelle ces femmes sont astreintes de par la loi) et l'incidence des précurseurs du cancer du col de l'utérus.

** Les agents pathogènes reconnus ou suspectés dans les frottis*

La moyenne retrouvée a été de 1,08 agent par frottis. La flore cocciforme a été l'agent pathogène dominant de l'écosystème vaginal chez ces femmes (33,48%) comme le montre le tableau 68.

Tableau 68 : Les agents pathogènes reconnus ou suspectés dans les frottis des prostituées

Agents pathogènes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Flore cocciforme	362	33,48
Trichomonas vaginalis	188	17,39
Gardnerella vaginalis (clue cells)	164	15,17
HPV	125	11,56
Levures et éléments mycéliens	122	11,28
Chlamydiae trachomatis (inclusions)	60	5,55
HSVII	54	4,99
B.K. (petits lymphocytes)	5	0,46
Bilharziose	1	0,09
Absence de Dœderlein	926	92,6
Total	1081 agents/1000 frottis	>100

Moyenne = 1,08 agent par frottis

L'infection à papillomavirus a occupé la 4^e place et la plupart des frottis (92,6%) n'a pas montré de flore de Doederlein.

Toutes ces femmes bénéficient sans exception de consultations régulières et gratuites imposées par la loi ainsi que de soins, à leur charge, au niveau du service central des M.S.T de l'I.H.S de Dakar. Le carnet de santé délivré par cet institut leur est indispensable pour exercer légalement cette activité. Ce suivi systématique pourrait expliquer la prépondérance des dystrophies infectieuses et inflammatoires sur les atypies cellulaires à haut risque de malignité et le maintient de celles-ci à de faibles taux.

2.1.2.3. LA COLPOCYTOLOGIE STANDARD A DES FEMMES SOUMISES A UNE METHODE CONTRACEPTIVE

Sur 2002 femmes âgées de 15 à 50 ans (moyenne = 28,94) fréquentant un centre de Planning Familial de la région de Dakar des prélèvements cervico-vaginaux ont été pratiqués de Juin 1988 à Janvier 1989. Ces prélèvements ont été adressés au Laboratoire de Cytologie pour la coloration et le diagnostic cytologique. JOACHIN [61] en 1990 a obtenu les résultats suivants :

* Au plan des caractéristiques générales

- 50% de ces femmes avaient entre 21 et 30 ans.
- 39% des femmes n'étaient pas scolarisées, 61% l'étaient et 2,68% seulement avaient effectuées des études supérieures.
- 86,70% des femmes étaient mariées, les célibataires représentaient 6,88% et les divorcées 5,56%. Aucune ne s'est déclarée prostituée.
- Le nombre de grossesses variait de 0 à 17 avec une moyenne de 4,78.
- Le DIU était la méthode de choix (53%), la pilule occupait le 2^e rang (37,95%) des méthodes contraceptives.

- * Au plan colpocytologique et histologique Le tableau 69 montre que :
- Les dystrophies infectieuses et inflammatoires ont été majoritaires (79,66%).
 - Les dysplasies ont été peu fréquentes (10,43%) et un seul cas de carcinome in situ a été retrouvé.

Tableau 69 : L'aspect des frottis pour des femmes soumises à une méthode contraceptive

Classe	Nombre de cas	Pourcentage (%)	Tranche d'âge (ans)
CI IP	197	9,8	26-30
CI IIP	1595	79,66	26-30
CIN 1	133	6,64	26-30
CIN 2	76	3,79	26-30
CIN 3 (= CIS)	1	négligeable (0,0005)	31-35
Total	2002	100	

***P.O.C.U=10.43**

La tranche d'âge de prédilection de ces lésions (qui sont toutes bénignes) a été de 26 à 35 ans (moyenne = 30,5 ans), ce qui coïncide physiologiquement avec la période du pic de l'activité génitale. Le faible taux des lésions cervicales à haut risque de malignité (0,0005%) chez ces femmes bénéficiant pour la plupart d'une contraception par DIU pourrait suggérer un effet protecteur de cette méthode. Le bénéfice sur les dystrophies inflammatoires et infectieuses est incertain étant donné l'incidence élevée de ces lésions. Les dystrophies condylomateuses (79.66%), bien que peu fréquentes (6,64%) demeurent une situation préoccupante. Il apparaît enfin que la P.O.C.U relativement élevée (10,43) n'est pas influencée de façon significative par des anomalies sévères de l'épithélium malpighien du col de l'utérus.

- * Au plan microbiologique
L'étude des agents pathogènes au niveau des frottis n'a malheureusement pas été faite.

2.1.2.4. LA COLPOYTOLOGIE STANDARD A TRAVERS DIVERS SITES GEOGRAPHIQUES

a. Du point de vue analytique

a.1. Au Burkina Faso

Des prélèvements cervico-vaginaux ont été pratiqués chez 1100 femmes burkinabé de la ville de Ouagadougou d'Avril à Mai 1988. Ils ont été acheminés vers le laboratoire de Cytologie du CHU de Dakar pour la coloration et le diagnostic cytologique. Ces femmes étaient âgées de 15 à 58ans avec une moyenne égale à 23 ans. SANOU [104] en 1989 a obtenu les résultats suivants :

- * Au plan des caractéristiques générales
- 99,5% des femmes avaient entre 15 et 45 ans

- 93,6% des femmes étaient mariées et 6,4% étaient des célibataires
- 56,4% des femmes étaient multipares
- 89,3% des femmes étaient des ménagères

*** Au plan colpocytologique**

L'inflammation et l'infection ont constitué les aspects lésionnels prépondérants au niveau de ces frottis (65,18%) comme le montre le tableau 70. Très peu de frottis sont apparus normaux (2,8%). L'incidence des dysplasies diminuait au fur et à mesure que le grade de la lésion s'aggravait. La P.O.C.U évaluée à 31,9% a été liée essentiellement aux dysplasies légères ou CIN I.

Tableau 70 : L'aspect des frottis pour des femmes burkinabé

Classes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
IP	31	2,81
IIP	717	65,18
CIN I	227	20,69
CIN II	105	9,54
CIN III	20	1,81
Total	1100	100

P.O.C.U = 31,9%

*** Au plan microbiologique**

HPV a occupé la 3^e place parmi les agents pathogènes reconnus ou suspectés dans les frottis comme le montre le tableau 71.

Tableau 71 : Les agents pathogènes reconnus ou suspectés dans les frottis pour des femmes burkinabé

Agents pathogènes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Flore cocciforme	526	47,81
Candida (toutes espèces)	339	30,81
HPV	272	24,72
Gardnerella vaginalis	250	22,72
Flore bactérienne mixte (Dœderlein + autres bactéries)	197	17,90
Chlamydiae trachomatis	132	12,00
Trichomonas vaginalis	127	11,54
HSV II	12	1,09
Cervicite folliculaire (BK)	1	0,09
Inflammation non spécifique	223	20,27
Associations (bactéries + éléments mycéliens) (bactéries + Trichomonas)	304	27,63
Absence de Dœderlein	330	30
Total	2160 agents/ 1100 frottis	>100

La moyenne a été de 1,96 agents par frottis et 30% des frottis ne présentaient pas de flore de Dœderlein chez ces femmes.

a.2. Au Cameroun

Il s'agit d'une étude ayant porté sur 1110 tests de Papanicolaou pratiqués à Yaoundé de Janvier à Mars 1990. Les femmes étaient âgées de 15 à 90 ans (moyenne = 26 ans). ABONG [1] a obtenu les résultats suivants :

*** Au plan des caractéristiques générales**

Les femmes en période d'activité génitale représentaient l'écrasante majorité (99,19%) dont 42,43% âgées de moins de 25 ans. Les multipares constituaient 16,5% des cas; les primipares 20,07%; les multipares 46,22% et les grandes multipares (plus de 6 enfants) 15,22%.

*** Au plan colpocytologique**

Seulement 0,27% des frottis sont apparus normaux (tableau 72). Les dystrophies infectieuses et inflammatoires prédominaient (81,25%).

Tableau 72 : L'aspect des frottis pour des femmes camerounaises

Classes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
IP	3	0,27
IIP	902	81,25
CIN I	88	7,92
CIN II	102	9,19
CIN III	15	1,35
Total	1110	100

P.O.C.U = 18,46 %

Les dysplasies moyennes ont été les lésions ayant l'impact le plus important (9,19%) sur la P.O.C.U (18,46%).

*** Au plan microbiologique**

L'infection par PVH a été le 2^e aspect le plus fréquent (25,79%) après Gardnerella vaginalis comme le montre le tableau 73. La moyenne a été de 1,2 agents par frottis. L'absence de Döderlein a été caractéristique de 571 frottis (51,9%).

Tableau 73 : Les agents pathogènes reconnus ou suspectés dans les frottis des femmes camerounaises

Agents pathogènes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Gardnerella vaginalis	374	28,46
HPV	339	25,79
Candida (toutes espèces)	249	18,94
HSV II	168	12,78
Trichomonas vaginalis	87	6,62
Flore cocciforme	38	2,89
Chlamydiae trachomatis	33	2,51
Flore bactérienne mixte (Döderlein + autres bactéries)	16	1,97
Associations (Bactéries + éléments mycéliens)	26	1,45
(Bactéries + Trichomonas)		
Inflammations non spécifiques	42	3,81
Absence de Döderlein	571	51,90
Total	1314 agents/1100 frottis	>100

a.3. En Guinée Conakry

Sur des femmes guinéennes âgées de 13 à 70 ans (moyenne = 25 ans), 1045 tests de Papanicolaou ont été pratiqués de Mars à Août 1992 à Conakry (945 prélèvements) et à Maferinyah (100 prélèvements). LENO [70] a obtenu les résultats suivants :

*** Au plan des caractéristiques générales**

Les femmes en période d'activité génitale étaient les plus nombreuses (95,40%) parmi lesquelles 76,26% des femmes d'âge inférieur à 30 ans. La parité variait de 0 à 13 ans avec une moyenne de 5 et il y avait pratiquement autant de nullipares (17,60%) que de grandes multipares (17,42%) dans cette population d'étude.

*** Au plan colpocytologique**

Ce sont les dystrophies infectieuses et inflammatoires qui ont été les plus fréquentes (91,15%) comme nous le voyons sur le tableau 74.

Tableau 74 : L'aspect des frottis pour des femmes guinéennes

Classe	Nombre de cas	Pourcentage (%)
IP	40	3,82
IIP	963	92,15
CIN I	30	2,90
CIN II	10	0,95
CIN III et CIS	2	0,19
Total	1045	100

P.O.C.U = 4,04 %

Peu de frottis sont apparus normaux (moins de 5%) et de même les dysplasies qui ne représentaient que 4,04% tous grades cytologiques confondus. La P.O.C.U a été de 4,04% avec une réduction de l'incidence au fur et à mesure de l'augmentation du grade cytologique des atypies cellulaires.

*** Au plan microbiologique**

La moyenne retrouvée a été de 1,55 agents pathogènes par frottis.

Tableau 75 : Les agents pathogènes reconnus ou suspectés dans les frottis des femmes guinéennes

Agents pathogènes	Nombre de cas	Pourcentage
Flore cocciforme	672	41,32
Trichomonas vaginalis	307	18,88
Gardnerella vaginalis	270	16,60
Flore bactérienne mixte (Döderlein + autres bactéries)	263	16,17
Inflammations non spécifiques	160	15,31
Candida (toutes espèces)	66	4,05
HPV	32	1,96
Chlamydiae trachomatis	10	0,61
HSV II	6	0,36
Associations (Bactéries + élément mycéliens) (Bactéries + Trichomonas)	34,92	365
Absence de Döderlein	782	74,83
Total	1626 agents/ 1045 frottis	>100

L'infection à HPV a occupé la 7^e place parmi les agents les plus fréquemment rencontrés comme l'illustre le tableau 75. L'écosystème vaginal de ces femmes est apparu en majorité constitué par la flore cocciforme. Quant à l'absence de *Döderlein*, elle constituait à l'instar des groupes précédemment étudiés, une situation alarmante (74,83%).

b. Du point de vue transversal

b.1. Les frottis normaux

Comme le montre le tableau 76, leur incidence a été comparable entre le Burkina Faso et la Guinée (3%). Elle a été plus faible au Cameroun (0,27%).

Tableau 76 : Les frottis normaux selon le site géographique

Pays	Burkina Faso	Cameroun	Guinée
Nbre de cas (%)	31 (2,8%)	3 (0,27%)	40 (3,82%)

Nous pouvons donc dire que les frottis normaux ont été peu fréquents parmi les femmes de ces divers pays ce qui n'est pas surprenant étant donné la multiplicité des agressions subies par le tractus génital féminin.

b.2. Les frottis de dystrophies infectieuses et inflammatoires

Le pic pour les lésions a été retrouvé, d'après le tableau 77, au Cameroun (81,25%).

Tableau 77 : Les frottis infectieux et/ou inflammatoires selon le site géographique

Pays	Burkina Faso	Cameroun	Guinée
Nbre de cas (%)	717 (65,2%)	902 (81,25%)	40 (3,82%)

La Guinée a présenté les résultats les moins péjoratifs (3,82%).

b.3. Les néoplasies intra-épithéliales (CIN) ou dysplasies

Elles sont illustrées par le tableau 78. Leurs proportions sont apparues plus faibles en Guinée, intermédiaires au Cameroun, élevées au Burkina Faso.

Tableau 78 : Les néoplasies intra-épithéliales selon le site géographique

Classe	Burkina Faso		Cameroun		Guinée	
	Nbre de cas	(%)	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%
CIN1	227	20,6	88	7,92	30	2,90
CIN2	105	9,5	102	9,19	10	0,95
CIN3	20	1,8	15		2	0,19

b.3.1. Les dysplasies légères ou CIN1

Elles ont prédominé au Burkina Faso (20,6%) comme le montre le tableau 78.

b.3.2. Les dysplasies moyennes ou CIN2

Leur incidence est apparue comparable entre le Burkina Faso et le Cameroun, s'établissant aux alentours de 9% comme le montre le tableau 78.

b.3.3. Les dysplasies suspectes de malignité ou CIN3

Leur taux n'a pas atteint 1% en Guinée mais a dépassé ce chiffre pour les deux autres pays (tableau 78).

b.4. La P.O.C.U.

L'agressivité des lésions précancéreuses et cancéreuses vis à vis du col de l'utérus a été caractérisée par 3 tendances selon la zone géographique considérée : elle a été forte en Burkina Faso, intermédiaire au Cameroun, modérée en Guinée (tableau 79).

Tableau 79 : La P.O.C.U selon le site géographique

P.O.C.U. ($\sum C.I.N.$)	Burkina Faso	Cameroun	Guinée
(%)	31,9	18,46	4,04

Etant donné les caractéristiques générales spécifiques de ces populations évoquées antérieurement, l'on conçoit aisément que la situation soit moins péjorative en Guinée par rapport aux deux autres pays.

b.5. La moyenne des agents pathogènes

Les associations microbiennes ont été fréquemment retrouvées au sein des frottis comme le montre le tableau 80.

Tableau 80 : La moyenne des agents pathogènes selon le site géographique

Pays	Burkina Faso	Cameroun	Guinée
Nbre de cas	2160 (1,96%)	1314 (1,19%)	1626 (1,55%)

L'incidence de ces confections a été équivalente entre le Burkina Faso et la Guinée (> 1,50) et elle a été moindre au Cameroun (< 1,50). Ces infestations multiples sont favorisées et/ou entretenues, entre autres, par l'absence de flore de Dæderlein au niveau des frottis comme en témoigne le paragraphe suivant.

b.6. L'absence de Dæderlein

Elle a varié de 30 à 75% comme le montre le tableau 81.

Tableau 81 : L'absence de Dæderlein selon le site géographique

Pays	Burkina Faso	Cameroun	Guinée
D-	330 (30%)	571 (51,9%)	782 (74,85%)

D'après ce tableau, la situation était plus préoccupante en Guinée (74,83%) et au Cameroun (51,9%).

b.7. L'infection à PVH (HPV)

Son caractère cosmopolite est illustré par le tableau 82.

Tableau 82 : La prévalence de l'infection HPV selon le site géographique

Pays	Burkina Faso	Cameroun	Guinée
Nbre de cas	272 (24,72%)	339 (25,79%)	32 (1,96%)

Elle sévissait, d'après ce tableau, autant au Burkina Faso qu'au Cameroun. Elle a été peu fréquente en Guinée où elle se situait aux alentours de 2%.

2.2. TRAVAUX PRELIMINAIRES EN RECHERCHE FONDAMENTALE SUR LES INFECTIONS CERVICALES A HPV

Des études indépendantes ont été réalisées en collaboration entre cytologistes et histologistes d'une part, histologistes et immunologistes français d'autre part. Ces équipes ont effectué la recherche et la caractérisation des types de HPV (PVH) génitaux chez un groupe de femmes sénégalaises. Elles ont aussi entrepris l'étude du profil sérologique chez un autre groupe de patientes sénégalaises présentant une infection cervico-utérine par des HPV (PVH).

Les structures suivantes ont participé à cet échange bilatéral scientifique :

- 1/ le Laboratoire de Cytologie clinique, Cytogénétique et Biologie de la Reproduction du CHU de Dakar (Pr. AFOUTOU et coll.),
- 2/ le Service des Maladies Infectieuses du CHU de Dakar (Pr. SECK et coll.),
- 3/ le Laboratoire de Virologie de la Faculté de Pharmacie du CHR de Tours (Pr. COURSAGET et coll.),
- 4/ le Laboratoire de Pathologie cellulaire de la Faculté de Médecine du CHR de Tours (Pr. ANTHONIOZ et coll.),
- 5/ le Centre International de Recherche sur le Cancer (Lyon).

2.2.1 LES RELATIONS ENTRE LES PVH ET LES LESIONS INFRA - CLINIQUES DU COL DE L'UTERUS

2.2.1.1. LE TYPAGE VIRAL

La recherche du génome des papillomavirus au sein des cellules infectées par ces agents constitue une démarche diagnostique qui s'est rapidement affirmée puis imposée aux chercheurs au cours de ces dix dernières années. En effet, elle a permis d'objectiver la présence de ces agents pathogènes au sein même des tissus apparemment sains à l'examen cytologique [12] ainsi qu'au niveau des cancers invasifs [89]. Il s'agit de techniques de pointe qui ne sont pas encore applicables en routine dans les pays hautement médicalisés et donc sont hors de portée pour les pays en développement. Elles ont toutefois permis de mettre en évidence l'hétérogénéité du groupe viral que constituent les papillomavirus, d'identifier le pouvoir pathogène spécifique de certains d'entre eux et d'entrevoir au travers de cette moisson de connaissances l'éventualité d'une prophylaxie de cette M.S.T. par la vaccination.

a. Le matériel de cette étude

Il a été constitué par 137 femmes âgées de 13 à 71 ans (moyenne = 30 ans) habitant dans la région de Dakar et sélectionnées au hasard parmi les consultantes du laboratoire de Cytologie du CHU de Dakar.

Cette population comprenait 76 femmes enceintes (dont 72 constituent le groupe témoin) et 61 femmes non enceintes. Ces dernières ont constitué avec les 4 femmes enceintes restantes le groupe des patientes infectées par les papillomavirus génitaux (HPV).

b. Les méthodes

b.1 Les prélèvements génitaux

Un frottis mixte (V.C.E.) a été pratiqué pour chaque patiente et des cellules du col de l'utérus ont été collectées à la spatule d'Ayre chez chacune d'elles.

- La coloration et le diagnostic des lames de frottis cervical ont été réalisés au laboratoire de Pathologie du Pr. ANTHONIOZ en complément de ceux effectués au laboratoire du Pr. AFOUTOU.

- Les spatules ont été individuellement conservées dans un tampon PBS stérile, stockées à

-20°C, transportées en carboglace et conservées à Tours à -20°C jusqu'à ce qu'elles soient testées.

b.2 Les techniques

- L'étude cytologique a reposé sur la coloration des frottis par la méthode de Papanicolaou et la classification des lésions observées selon les principaux effets cytopathogènes induits par les PVH génitaux.

- L'étude histologique était basée sur des coupes colorées à l'hémalum-éosine-safran (H.E.S.) et des blocs de paraffine débités en coupes sériées de 5 micromètres d'épaisseur. L'analyse et la classification des lésions se sont inspirées du système de Béthesda.

- Le génotype des Papillomavirus génitaux a été recherché et caractérisé par CHABAUD [23] au laboratoire de Virologie de Tours par une méthode d'hybridation moléculaire sur réplique ou P.C.R. L'amplification génique in vitro à partir de l'A.D.N. extrait de suspensions cellulaires préalablement obtenues a été réalisée avec des amorces consensus de la région L1 et des amorces spécifiques des fragments de gènes des HPV humains de génotypes 6, 11, 16, 18, 33, 35, 45, 52, 58, 68. Pour treize échantillons, l'ADN de PVH a été amplifié uniquement avec les amorces consensus. Après 30 cycles d'amplification puis une électrophorèse en gel d'agarose à 1,6% comportant du bromure d'éthidium, la taille des produits amplifiés a été évaluée en lumière ultra-violette. D'autres coupes ont été exploitées par l'hybridation in situ à l'aide des sondes A.R.N. marquées à la digoxigénine : c'est l'étape terminale ou révélation enzymatique des ADN viraux hybrides formés.

c. Les résultats (préliminaires) et commentaires

c.1. La répartition générale de la population d'étude

Les femmes enceintes et non enceintes représentaient respectivement 55,47% et 44,53% (tableau 83). Cette composition était donc relativement équilibrée.

Tableau 83 : La population d'étude (Tours)

Femmes	Enceintes	Non enceintes	Total
Nbre	76	61	137
Pourcentage (%)	55,47	44,53	100

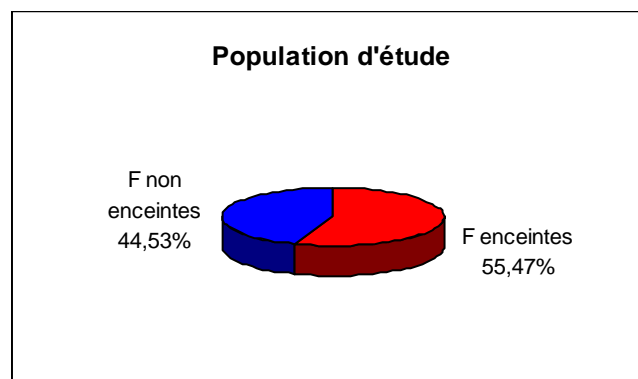


Fig.28

c.2. Les diagnostics cytopathologiques

La cytologie est restée inconnue pour 46 femmes enceintes. L'analyse des frottis a débouché sur l'individualisation de deux groupes (tableaux 84, 85, 86, 87).

c.2.1 Le groupe des patientes ayant une cytologie anormale

Il comprenait 65 cas soit 47% et était constitué par :

- des lésions de bas grade (CIN1) (42 cas soit 30,65%) dont
 - 4 cas (5%) parmi les femmes enceintes;
 - 38 cas (62,29%) parmi les femmes non enceintes.
- des lésions de haut grade (CIN2 et CIN3) (16,78% soit 23 cas)
 - toutes ayant été retrouvées exclusivement parmi des femmes non enceintes.

c.2.2 Le groupe témoin

Il comprenait 72 cas soit 52% et était constitué par des femmes enceintes dont :

- 26 (36%) ayant présenté un frottis normal et
- 46 (64,88%) pour lesquelles la cytologie n'a pu être identifiée.

Tableau 84 : La cytologie des femmes enceintes (Tours)

Classe	LMI de bas grade	LMI de haut grade	Frottis normal	Non identifiée	Total
Nbre de cas (%)	0 (0 %)	4 (5,26%)	26 (34,21%)	46 (60,52%)	76 (100%)

Tableau 85 : La cytologie des femmes non enceintes (Tours)

Classe	LMI de bas grade	LMI de haut grade	Total
Nbre de cas (%)	38 (62,29%)	23 (37,70%)	61 (100%)

Tableau 86 : Les diagnostics cytopathologiques (Tours)

Classe	LMI de bas grade		LMI de haut grade		Frottis normal		Non identifiée	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Enceintes	4	5,26	0	0	26	34,21	46	60,52
Non enceintes	38	62,29	23	37,70	0	0	0	0
Total	42	30,65	23	16,78	26	18,97	46	33,57

Tableau 87 : La répartition cas/témoin (Tours)

Type	Cytologie anormale	TEMOINS		
		Cytologie normale	Cytologie inconnue	Total
Nbre de cas (%)	65 (47,44%)	26 (36,11%)	46 (63,88%)	72 (52,55%)

c.3 La présence des PVH génitaux selon la cytologie

L'ADN de papillomavirus a été détecté sur 77 frottis soit 56,20% dont la majorité est parmi les cols à cytologie anormale comme le montre le tableau 88.

Tableau 88 : La présence de l'ADN des PVH génitaux selon la cytologie (Tours)

Type	Cytologie anormale	TEMOINS		
		Cytologie	Cytologie	Total

		normale	anormale	
Nbre de cas (%)	60 (92,30%)	6 (23,07%)	11 (23,91%)	17 (23,61%)

Ainsi environ un col sur deux s'est révélé porteur d'infection par les PVH (HPV). La probabilité de détecter la présence du génome de HPV est, d'après ce tableau, plus grande sur les cols à cytologie anormale que sur les cols à cytologie normale.

c.4 Les génotypes des PVH (HPV) détectés

Le tableau 89 montre que HPV 16 et HPV 18 ont été les types dominants avec respectivement 39 cas et 30 cas. Nous remarquons également que le génotype des PVH (HPV) détecté a été établi plus fréquemment sur les cols à cytologie anormale que sur ceux à cytologie normale. Les cols dont la cytologie n'a pas été identifiée se sont révélés après typage viral, dans leur majorité indemnes de toute infection à HPV (76,08%); lorsque le papillomavirus a été détecté, il s'agissait d'un type 16 ou 18.

La présence simultanée de types différents de PVH (HPV) sur un même frottis a également été retrouvée comme le montre le tableau 89 et il s'agissait pour ces cas, exclusivement de femmes ayant présenté des lésions cervicales à la cytologie.

Ces co-infections, apanage classique des MST, confortent l'hypothèse du caractère vénérien de l'infection par les PVH.

Tableau 89 : Les génotypes des PVH détectés (Tours)

Types d'HPV	TEMOIN (groupe contrôle)					
	Cytologie anormale		Cytologie normale		Non identifiée	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Aucun	4	6,15	20	76,92	35	76,08
Tous types	61	93,84	6	23,07	11	23,91
HPV 6	17	26,15 &	0	0	0	0
HPV 11	10	15,38 &	0	0	0	0
HPV 16	27	41,53 &	5	19,23	7	15,21
HPV 18	25	38,46 &	1	3,84	4	8,69
HPV 31	1	1,53 §	0	0	0	0
HPV 33	1	1,53 §	0	0	0	0
HPV 35	0	0,	0	0	0	0
HPV 45	7	10,76	0	0	0	0
HPV 52	2	3,07	0	0	0	0
HPV 58	0	0	0	0	0	0
HPV 68	1	1,53 §	0	0	0	0
HPV non classés	4	6,15	0	0	0	0

& Multiple infection

§ Double infection

HPVS ont été recherchés seulement dans les échantillons non classés

c.5 Les femmes HPV DNA négatives

La présence de l'ADN d'HPV n'a pas été retrouvée pour 59 femmes dont 20 (76,38%) parmi celles de la population témoin et seulement 4 (6,15%) parmi les femmes à cytologie anormale (tableau 89). L'on remarque donc que la probabilité de ne pas détecter la présence du génome de PVH est plus grande lorsque le frottis cervical est normal.

c.6 La prévalence de l'ADN d'HPV sur les frottis de cols sains

L'ADN de papillomavirus a été détecté pour 6 (23,07%) des femmes dont la cytologie cervicale était apparue normale (tableau 89). Ainsi "col cytologiquement sain" ne rime pas forcément avec absence d'infection par la PVH, de même que toute infection HPV (même avec

des types dits à haut risque) ne conduit pas forcément à un cancer du col [87] et que l'activité sexuelle le facteur le plus incriminé pour le risque de survenue de ce type de cancer n'est pas systématiquement corrélé avec le risque de contracter une infection par HPV [78].

c.7 Les génotypes de HPV selon la sévérité des lésions malpighiennes du col

Les HPV dits à haut risque (types 16 et 18) sont retrouvés à des proportions équivalentes au niveau des LMI de haut grade et de bas grade (43%) tandis que ceux dits à faible risque (6/11) prédominent au niveau des LMI de bas grade (43%) par rapport à ceux de haut grade (17%). Certaines lésions associent les deux catégories de virus et ces situations sont détectées plus fréquemment au sein des LMI de bas grade (tableau 90).

Tableau 90 : Les génotypes des HPV selon la sévérité des lésions cervicales (Tours)

TYPES D'HPV	LMI DE BAS GRADE	LMI DE HAUT GRADE
HPV 16	17 (40,47%)	10 (43,47%)
HPV 18	14 (33,33%)	11 (47,82%)
HPV 16 et 18	8 (19,04%)	5 (21,73%)
HPV 6/11	18 (42,85%)	4 (17,39%)
HPV 6	13 (30,95%)	4 (17,39%)
HPV 11	9 (21,42%)	2 (8,69%)
HPV 6 et 11	4 (9,52%)	1 (4,34%)

Pour plusieurs auteurs, le génotype de PVH en cause et la sévérité des lésions malpighiennes sont les principaux critères prédictifs de la progression éventuelle des dysplasies ou LMI vers le phénotype cancéreux.

c.8 La présence des HPV selon l'âge

Dans la population témoin constituée de 72 femmes âgées de 13 à 43 ans dont 26 ayant une cytologie normale et 46 ayant une cytologie inconnue, l'ADN de PVH a été détecté plus fréquemment parmi les femmes de 26 à 30 ans (10 cas soit 38,46%). La prévalence n'a été que de 6,60% (1 cas) parmi celles âgées de 13 à 20 ans (tableau 91).

Tableau 91 : La présence des HPV selon l'âge dans la population témoin (Tours)

AGE	NOMBRE	HPV POSITIVES %	95% CI (*)
13-20	15	1 (6,66%)	0.2-31.9
21-25	14	3 (21,42%)	4.7-50.8
26-30	26	10 (38,46%)	30.3-59.4
31-43	17	3 (17,64%)	3.8-43.8

(*) : Les intervalles de confiance à 95% d'un pourcentage ont été déterminés à partir des données des tables de Mainland, Herrena et Sutchiffe (Département of Medical Statistics, New York University, College of Medecine).

Le rôle de l'âge dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus a été évoqué avec beaucoup d'insistance tout au long de ce travail. Toutefois, la corrélation de ce facteur avec la présence, le type de PVH génital et l'origine géographique pour le risque de survenue du cancer du col reste, dans l'état actuel d'avancement des recherches, imprécise.

2.2.1.2. LES ESSAIS SEROLOGIQUES

Pour une maladie virale, le diagnostic repose, dans l'idéal, sur l'isolement du virus responsable (ou la détection directe de ses composants structuraux) d'une part et la mise en évidence d'une ascension du titre des anticorps spécifiques d'autre part. Depuis 1970, l'essor de

la microscopie électronique et des techniques d'immunofluorescence et d'immunoenzymologie permet l'identification des virus le jour même du prélèvement d'où un diagnostic virologique ultra-rapide. Ces méthodes sont en outre d'un intérêt capital pour les virus non cultivables comme le PVH.

Le diagnostic immunologique, dont le principe est la détection directe des composants structuraux et/ou antigéniques des agents infectieux au niveau du sang voire même des tissus infectés, repose sur la mise en évidence in vitro des témoins de la réaction immunitaire humorale.

Plusieurs techniques existent, le choix d'une réaction donnée dépend de la nature de l'antigène, de la sensibilité recherchée, de la rapidité souhaitée et de la précision désirée pour obtenir un résultat. L'interprétation des résultats obtenus se fait par rapport à une courbe d'étalonnage établie à partir de solutions témoins.

a. Matériels

Ils ont été différents selon la technique employée :

.a.1 Pour la technique ELISA basée sur les peptides de synthèse [67]

L'échantillon était constitué par une population hétérogène répartie en deux groupes dont la composition a été la suivante :

a.1.1 Le groupe des contrôles (139 cas)

- 52 Françaises âgées de 23 à 68 ans (moyenne = 47 ans);
- 20 Sénégalaises âgées de 17 à 47 ans (moyenne = 33 ans);
- 25 Sénégalais âgés de 25 à 56 ans (moyenne = 30 ans);
- 21 enfants français âgés de 10 à 12 ans ;
- 21 enfants sénégalais de 4 mois, 9 mois, 1 an et 10 à 12 ans (ces enfants étaient recrutés parallèlement pour un essai de vaccination contre l'hépatite B).

a.1.2 Le groupe des malades (73 cas)

- 39 Sénégalaises âgées de 22 à 71 ans (moyenne = 37 ans) dont 23 LMI de bas grade et 16 LMI de haut grade;
- 34 Françaises âgées de 11 à 56 ans (moyenne = 29 ans) dont 26 LMI de bas grade et 8 LMI de haut grade.

a.2 Pour la technique ELISA utilisant des protéines de recombinaison [68]

L'échantillon était également constitué par une population hétérogène réparties en deux groupes dont la composition a été la suivante :

a.2.1 Le groupe des contrôles (79 cas)

- 45 Françaises
- 34 Sénégalaises dont :
 - 17 femmes enceintes ayant des frottis sains et
 - 17 femmes hospitalisées pour des infections différentes de celles à HPV.

a.2.2 Le groupe des malades (76 cas)

- 34 Sénégalaises dont :
 - 22 femmes infectées par HPV-16;
 - 6 femmes infectées par HPV-18, -31, -33, -35, -51;
 - 6 femmes infectées par HPV-6 et -11;
- 42 Françaises dont :
 - 16 femmes infectées par HPV-16;

12 femmes infectées par HPV-18, -31, -33, -35, -51.
14 femmes infectées par HPV-6 et -11

b. Méthodes

b.1 Les prélèvements

**** Prélèvements génitaux***

Le protocole a été le même que pour le typage viral.

**** Prélèvements sériques***

Ils ont été individuellement conservés dans un tampon PBS stérile, stockés à -20°C, transportés en carboglace et conservés à tours à -20°C jusqu'à ce qu'ils soient testés.

b.2 Les techniques

**** Des études cytologiques et histologiques ainsi que la recherche et le génotypage de PVH génitaux*** ont été préalablement réalisés selon un protocole similaire à celui du typage viral. Le génotypage a été réalisé par PCR et hybridation in situ à l'aide de sondes biotinylées (Enzo Diagnostics, NY, USA). Des amorces spécifiques de gènes de PVH humains de génotype 6, 11, 16, 18, 33 ainsi que des amorces consensus ont été utilisées.

**** La détection des anticorps anti-HPV*** a été effectuée par méthode ELISA utilisant soit des protéines de recombinaison [64] produites à partir d'un bactériophage soit des peptides de synthèse [63] ou anticorps monoclonaux. L'antigène testé a été une immunoglobuline anti-humaine monoclonale de type 6 conjuguée à la peroxydase. Les principales phases de l'étape qualitative de ces méthodes ont comporté l'incubation, le lavage, l'addition de substrats et l'estimation de la taille des anticorps détectés par la lumière ultraviolette. Ces anticorps correspondaient à différents épitopes des protéines capsidiques L1, L2, et E4 des PVH-16, -11, -6. Pour les sérums testés positivement, le titre des anticorps a été mesuré par le principe des dilutions successives (étape quantitative).

c. Résultats et commentaires

c.1 ELISA à partir de protéines de recombinaison

La prévalence des anticorps anti-HPV 16 a été de 4,4% pour les françaises et 8,8% pour les sénégalaises. Elle a été de 50% chez les femmes testées positivement par PCR vs 5% chez celles HPV DNA négatives. Parmi ces femmes HPV DNA positives (38 cas), la fréquence a été de 43,8% (7/16) pour les françaises et 54,5% (12/22) pour les sénégalaises. La fréquence des anticorps a été équivalente entre les LMI de bas grade et celles de haut grade (52% et 55% respectivement).

Pour certains auteurs [68], la présence d'anticorps anti-L1 pourrait être considérée comme un marqueur de la réplication virale pour les HPV.

c.2 ELISA à partir de peptides synthétiques

Il n'a pas été retrouvé de différence significative dans la prévalence des anticorps entre l'échantillon français et celui des sénégalais.

2.2.2. UNE NOUVELLE APPROCHE DE LA NOMENCLATURE CYTOMORPHOLOGIQUE DES EFFETS CYTOPATHOGENES INDUITS PAR LES HPV GENITAUX [5].

Les lésions infra-cliniques du col de l'utérus induites par les PVH constituent un groupe hétérogène encore imparfaitement élucidé. La spécificité de chacune des différentes classifications proposées tient autant au pronostic individuel du grade des différentes lésions qu'aux génotypes viraux qui leur sont associés.

L'ensemble de ces connaissances permet de rendre compte de la difficulté d'établir une classification unique intégrant tous ces paramètres essentiels.

2.2.2.1. MATERIELS ET METHODES

L'échantillon d'étude a été composé par deux groupes de patientes :

- le premier regroupait 100 patientes ayant des condylomes, des NIEC, ou des carcinomes du col de l'utérus prouvés par des biopsies colposcopiquement dirigés.
- le second était constitué de 100 autres patientes sans antécédents de M.S.T. venues en consultation dans le cadre de dépistage systématique.

200 frottis et 200 suspensions cellulaires ont été réalisés. 20 blocs de paraffine provenant des patientes ayant sur leurs frottis uniquement des signes de maturation épithéliale ont été débités en coupes fines sériées de 5µm d'épaisseur. Les FCV (Planches V et VI) ont été traités selon la méthode de PAPANICOLAOU puis analysés en prenant en compte les principaux effets cytopathologiques induits par les PVH génitaux et l'ECP associé aux LMI, récemment validé.

Les coupes ont été colorées par l'hémalum-éosine-safran (HES) pour établir un diagnostic histologique précis des lésions. D'autres ont été exploitées pour l'hybridation in situ à l'aide de sondes A.R.N. biotinylées et une étude immunocytochimique a été faite avec les anticorps anti-L1 de HPV 16 produits dans le laboratoire de Virologie du Dr COURSAGET (Planches V et VI).

Les génotypes d'HPV ont été recherchés et caractérisés par la PCR selon le protocole évoqué plus haut.

2.2.2.2. RESULTATS ET COMMENTAIRES

193 prélèvements adéquats dont 105 infectés par le PVH furent exploités cytologiquement.

Les résultats des tableaux suivants montrent qu'un col cytologiquement sain peut être le siège d'une authentique infection par le papillomavirus évoluant à bas bruit et que seul le typage viral (PCR par exemple) peut dépister. En outre les HPV à bas risque sont plus fréquemment détectés sur des frottis de LMI de bas grade (9 fois) que sur ceux de LMI de haut grade (3 fois).

Tableau 92 : Les diagnostics pour des patientes infectés par les HPV (Tours)

Diagnostics cytologiques	Prélèvements infectés (105)	
	Nombre	Fréquence
<i>Sans anomalies des cellules épithéliales</i>	12	11,42%
• Normal	5	4,76%
• Modifications cellulaires bénignes		
-Infections	4	3,80%
-Modifications réactionnelles	3	2,85%
<i>Avec anomalies des cellules épithéliales</i>	93	88,57%
• Lésions malpighiennes intra-épithéliales (LMI)		
-LMI de bas grade	13	12,38%
-LMI de haut grade	53	50,47%
-Maturation épithéliale kératinisante	24	22,85%

• Carcinomes épidermoïdes invasifs	2	1,90%
• Adénocarcinomes de l'endocol	1	0,09%

Tableau 93 : Répartition des lésions cytologiques selon le génotype des PVH génitaux (Tours)

Patientes	Témoin (96)		Infectées avec lésions induites ou associées (97)	
Nbre de prélèvements (105/193)	8		97	
Diagnostics cytologiques	Génotypes HPV			
	<i>HPV de génotype non caractérisable</i>	<i>HPV à bas risque</i>	<i>HPV à risque intermédiaire</i>	<i>HPV à haut risque</i>
Normaux (12)	2 (16,66%)	4 (33,33%)		6 (50%)
LMI de bas grade (13)		9 (69,23%)		4 (30,76%)
Maturation épithéliale kératinisante (24)		7 (29,16%)	1 (4,16%)	16 (66,66%)
LMI de haut grade (53)		3 (5,66%)	4 (7,54%)	46 (86,79%)
Cancers (3)				3 (100%)
Total (105)	2 (1,90%)	23 (21,90%)	5 (4,76%)	75 (71,42%)

Les HPV à haut risque ont été retrouvés plus fréquemment sur les frottis de LMI de haut grade ; ces génotypes ont été par ailleurs les seuls détectés sur les frottis de cancers confirmés histologiquement (Tableau 93). La maturation épithéliale kératinisante pourrait constituer une entité cytomorphologique distincte des LMI de bas et haut grades habituellement admis. En effet elle a présenté des proportions de HPV différentes de celles des LMI avec une majorité de types oncogènes. Ces HPV à haut risque ont été 4 fois plus fréquents (6 cas) par rapport aux LMI de bas grade (4 cas) et 3 fois moins par rapport aux LMI de haut grade (46 cas). Ainsi les divers génotypes des HPV génitaux semblent corrélés à des tableaux cytomorphologiques de degré lésionnel croissant dont la filiation tend à s'affirmer avec l'essor des technologies de Biologie moléculaire.

DISCUSSION

Nos différents résultats peuvent être confrontés d'une part entre eux, d'autre part à ceux des différents auteurs de la presse scientifique médicale.

1 LA COLPOCYTOLOGIE DE DÉPISTAGE

1.1. Les frottis normaux

L'absence de lésions cytologiques au niveau de la filière cervico-vaginale pour les femmes des différentes populations étudiées a été une éventualité peu fréquente. Elle a concerné 10,33% des négro-africaines; 48,14% des libano-syriennes; 31,98% des européennes et américaines en milieu dakarois. Pour les femmes du Burkina Faso, du Cameroun et de la Guinée Conakry, l'incidence n'a pas dépassé 4%. La situation s'est révélée tout aussi préoccupante pour les prostituées (1,8%) et les femmes soumises à une contraception (9,8%). L'incidence des frottis normaux se situe à 88,35% pour BAVIN [13]; 88,6% pour BJORGE [16]; 34,4% pour CHABAUD [23] ; NICOUE [84] a retrouvé 0,66%. Cette discordance rend compte de la qualité de la situation sanitaire entre les pays du Nord et ceux du Sud, mais aussi d'un pays à un autre dans une même zone géographique.

1.2. Les dystrophies infectieuses et/ou inflammatoires

Elles ont représenté le principal aspect lésionnel parmi les anomalies cervicales retrouvées au niveau des frottis. Leur incidence a varié de 38 à 92% pour les différentes populations étudiées. Les taux les plus faibles ont été retrouvés parmi les prostituées (38%) sans doute parce qu'elles sont soumises à des examens gynécologiques réguliers imposés par la loi. L'usage d'une contraception a semblé corrélé avec un risque élevé de dystrophies infectieuses ou/et inflammatoires (79,66%), mais cette tendance ne concerne que le DIU pour notre expérience. A Tunis, BEN OTHMAN [14] a rapporté que 9,16% des frottis comportent des agents pathogènes. NICOUE [84] et TANDONNET [84] ont rapporté respectivement 74,21% et 25,3% de frottis dystrophiques retrouvés dans leurs études. Comme précédemment, cette discordance pourrait refléter la situation socio-économique et sanitaire prévalant dans nos pays en développement.

1.3. Les néoplasies intra-épithéliales du col

Elles n'ont occupé que le troisième rang parmi les lésions cervicales en milieu négro-africain. La prévalence a varié selon les zones, le type social et elle décroissait au fur et à mesure que la sévérité des anomalies malpighiennes augmentait pour les différents groupes de cette étude.

1.3.1. Les CIN 1

Le pic d'incidence des dysplasies légères a été relevé parmi les prostituées (52,5%) et les taux les plus faibles ont été retrouvés parmi les guinéennes (2,90%). Entre les négro-africaines, les femmes soumises à une contraception et les camerounaises, l'incidence a été comparable : 7 à 8%. Seules les données des prostituées ont été comparables à celles de BAVIN [13] pour qui la prévalence des CIN 1 est de 55,17%. NICOUE [84] a retrouvé 23,85% et TANDONNET [84] 0,81% concernant les CIN1-2.

1.3.2. Les CIN 2

Les dysplasies moyennes ont été retrouvées en majorité parmi les femmes burkinabé et camerounaises (9%). Les taux les plus faibles ont été retrouvés parmi les guinéennes (0,95%) et les européennes (0,64%). Pour les prostituées et les femmes soumises à une contraception, l'incidence s'est située autour de 7%. Ces données sont apparues nettement en-dessous de celles rapportées par BAVIN [13] (27,58%).

1.3.3. Les CIN 3

Avec une incidence oscillant entre 0,05% et 1,8%, l'incidence des altérations malpighiennes suspectes de malignité a été nettement en-dessous de celle rapportée par BAVIN [13] (14,24%) mais se rapprochait des données de NICOUE [84] (1,28%), TANDONNET [84], (0,17%) et SADEGHI [84] (0,5%).

1.4 Les cancers vrais mais infra-cliniques

Le carcinome in situ (CIS) a été plus fréquemment rencontré qu'un cancer invasif authentique. Ce dernier n'a vraisemblablement pas été retrouvé chez les européennes et les américaines. Un biais statistique pourrait expliquer ce constat. Le pourcentage des frottis de la classe IVP ayant été contrôlés positivement par l'histologie a été inférieur ou égal à 1% à travers les différents groupes étudiés. Ces données ont été superposables à celles de SOURABIE [113] mais différentes de celles de AKAKPO [8] (2,08%).

1.5 Le phénomène condylomateux

Son incidence pour les négro-africaines (16,74%) a été proche de celle des libano-syriennes (14,38%) ainsi que de celle rapportée par ITBAR [58]. Pour ABONG [1], le taux était de 30,54%. Pour BEN OTHMAN [14], la prévalence des frottis présentant des lésions dues au PVH n'a été que de 0,17%. O'FARRELL [86] quant à lui a retrouvé une fréquence de 5,7%. NICOUE [84] en 1990 a retrouvé à Dakar une prévalence de 6,03% pour l'infection à HPV.

1.6 Les lésions selon la moyenne d'âge

1.6.1. Les condylomes, les dystrophies infectieuses et/ou inflammatoires

Ils ont été l'apanage des individus de 21 à 40 ans (30 à 44%) avec un pic de fréquence à 30 ans. JENNINGS et coll. [60] ont retrouvé 11,6% de patientes de moins de 35 ans infectées par le HPV parmi les patientes suivies pour infections génitales. BODY et LANSAC [17] estiment à 31% la fréquence de moins de 30 ans porteuses d'infections génitales à PVH.

1.6.2 Les lésions précancéreuses

Elles ont coïncidé avec la période de la 2^e phase de l'activité gestationnelle (30 à 40 ans), ce qui est en accord avec les estimations de l'O.M.S. [87,88]. LANSAC [84] quant à lui au terme d'une étude considère que l'âge moyen du diagnostic des dysplasies sévères et du cancer in situ est 28 à 34 ans.

1.6.3 Le cancer du col au stade infra-clinique

Il n'a pas été observé parmi les femmes de moins de 40 ans, ce qui se rapproche là aussi des estimations de l'O.M.S. Pour LANSAC [84], l'âge moyen du diagnostic des cancers micro-invasifs serait de 43 ans et celui du cancer invasif cliniquement muet serait de 49 ans.

1.7. Les infections génitales basses

La moyenne des agents pathogènes reconnus ou suspectés dans les frottis a été supérieure à 1% pour les négro-africaines et les libano-syriennes ; SANOU [107], ABONG [1] et LENO [71] ont retrouvé des proportions similaires à celle-ci. Elle a été inférieure à 1% pour les européennes et américaines.

1.8 La flore de Doederlein

Son absence du niveau des frottis a atteint 86,67% pour les négro-africaines ce qui se rapproche des données de LENO [71]. Les taux retrouvés pour les libano-syriennes (48,12%) ont été proches de ceux de l'étude de ABONG [1]. Quant à la carence de cette flore pour les européennes et américaines, les proportions (67,25%) ont été plus proches de celles de LENO. SANOU [107] n'a retrouvé pour ce phénomène que 30% parmi les frottis de son étude.

2. TYPAGE VIRAL

Les infections HPV ont été fréquentes dans notre étude puisque le génome de ces agents infectieux a été détecté sur 92% des femmes présentant des anomalies malpighiennes du col et 23% parmi celles n'en ayant présenté aucune. Pour FREDERIKSSON [48], la prévalence a été de 78% parmi les femmes dont les frottis avaient présenté des anomalies tandis que DOUVIER [39] a trouvé 12,5% sur des frottis de cols sains ; pour AGORASTOS [6] 36,3% de frottis sains se sont révélés positifs.

Les types dits à haut risque (6,18) ont prédominé parmi les femmes enceintes et ont été plus fréquentes en cas de lésions cervicales malpighiennes : 41,53% pour HPV 16 et 38,46% pour HPV 18. La prévalence des autres types a été plus faible.

La prévalence des types 16 et 18 sur des frottis de cols sains a été respectivement de 19,23% et 3,84% pour notre étude; ces données ont été plus élevées que celles rapportées par AGORASTOS [6] soit 6,6% pour HPV 16 et 1,3% pour HPV 18. Pour DOUVIER [39], la prévalence des génotypes de HPV a été de 70% pour HPV 16; 5,9% pour HPV 18; 35,29% pour HPV 6 et 29,41% pour HPV 11.

Pour MONSONEGO [79], la prévalence des HPV 16 et 18 sur les lésions cervicales malpighiennes n'a été que de 62,6% tandis que pour DASTE [32], elle était respectivement de 4,83% pour les virus de type 6/11 et 45,16% pour les virus de type 6/18.

3. LA SEROLOGIE

L'étude de réponse immunitaire aux PVH (HPV) génitaux a pour objectifs le dépistage et le pronostic des infections asymptomatiques. Différents marqueurs de l'exposition virale sont connus et leur liste n'est pas exhaustive. Individuellement, aucun de ces marqueurs n'a apporté la preuve indéniable de sa fiabilité ni de sa spécificité. Pour des auteurs tels que GALLOWAY [50], MULLER [80] et WIKSTROM [129], il serait aléatoire d'interpréter des résultats sérologiques concernant les pavillomavirus car certains anticorps testés ayant un seuil de sensibilité appréciable ne sont pas apparus spécifiques et d'autres présumés spécifiques ont été confrontés à une réponse médiocre en présence de sérums de patients infectés. La recherche de marqueurs sérologiques de l'infection HPV par la méthode ELISA se poursuit donc faute de résultats probants.

CONCLUSION

Le cancer du col de l'utérus reste, à travers les cinq continents, l'un des plus meurtriers parmi les cancers de la femme. L'OMS estime que près des $\frac{3}{4}$ des femmes souffrant d'un cancer du col sont issues des milieux défavorisés au plan socioéconomique d'une manière générale, des pays du Sud en particulier où ce type de cancer cause par ailleurs de lourdes charges pour société. Au Sénégal, GUENOUNE [54] rapporte en 1997 que le cancer de col de l'utérus représente 21% des cancers féminins et touche environ 2 000 personnes par an. Le carcinome épidermoïde du col de l'utérus ou cancer de l'exocol, variété la plus fréquente (environ 95%), ne survient jamais sur un col sain. Il est l'apanage des cols qui ont subi de façon durable et intense des processus réactionnels inflammatoires et/ou infectieux.

Le col de l'utérus, zone de transition entre le vagin et la cavité utérine joue un rôle capital lors de la grossesse et de l'accouchement. Sa structure, apparentée à celle de ces deux organes qu'il sépare est faite d'une partie externe ou exocol et d'une autre interne ou endocol entre lesquelles s'interpose la zone de jonction cylindro-pavimenteuse. L'utérus s'individualise chez l'embryon dès la sixième semaine de la vie intra-utérine en passant par une phase indifférenciée puis une phase de différenciation orientée par la formule chromosomique de cet embryon. L'exocol ou portion épithéliale du col de l'utérus est caractérisé par un aspect pluristratifié; les processus de maturation et de différenciation cellulaires dont il est le siège déterminent, sous l'influence des variations hormonales du cycle menstruel, une desquamation physiologique des cellules les plus superficielles.

L'importante activité mitotique qui accompagne ces processus de maturation et de différenciation cellulaires font de l'exocol une cible privilégiée pour l'initiation des phénomènes de dégénérescence cancéreuse. La zone de jonction cylindro-pavimenteuse est elle aussi le siège d'une intense et durable activité de mitoses et de différenciation cellulaires qui sont responsables de sa grande fragilité et qui en font le point de départ privilégié pour la plupart des cancers du col de l'utérus. Quant à l'endocol ou portion glandulaire du col de l'utérus, moins stable que l'exocol, il présente une tendance spontanée à se différencier dans le sens d'un aspect pavimenteux ce qui tend à remanier le siège et la structure de la zone de jonction cylindro-pavimenteuse. Le col de l'utérus apparaît ainsi comme étant en d'une part, permanence sollicité par des flux cellulaires qui régulent l'équilibre nécessaire et indispensable entre ces trois parties qui le composent, d'autre part exposé au risque de déviation cancéreuse.

Le col de l'utérus est très vulnérable car il est confronté en permanence, durant la période d'activité génitale à des agressions de causes diverses et variées. Ces agressions peuvent être d'ordre intrinsèque à savoir la sexualité, les infections locales, la grossesse, l'accouchement. Elles peuvent être d'ordre extrinsèque : ce sont les carences hygiéno-diététiques, les déséquilibres hormonaux génitaux, les défaillances immunitaires. D'autres anomalies observées au niveau du col de l'utérus telles que les ectopies du col de l'utérus sont liées à des troubles du développement intra-utérin. Tous ces états physiologiques et/ou pathologiques modifient la structure et la nutrition normales des épithéliums qui composent le col de l'utérus ainsi que la nature et le siège normaux de la zone de jonction cylindro-pavimenteuse.

Au niveau du col de l'utérus, il existe une tendance naturelle et spontanée à la réparation des altérations microscopiques consécutives aux divers états physiopathologiques dont le col de l'utérus pourrait être l'objet. Cette réparation détermine par ailleurs des perturbations architecturales et ultrastructurales au niveau du col de l'utérus qui exposent à des cervicites infectieuses chroniques et à la longue au risque d'apparition de cellules atypiques. Ces dernières évolueront pour leur propre compte jusqu'au cancer du col de l'utérus.

Divers éléments micro-biologiques constituant la flore saprophyte du vagin participent à la défense du col de l'utérus contre des agressions minimes. En présence d'un contexte hormonal satisfaisant, les cellules de l'exocol contiennent du glycogène qui témoigne en outre de la qualité nutritionnelle de ce tissu. A l'image du tractus génital féminin dont il fait partie, le col de l'utérus est soumis, durant la période de la vie génitale, à l'action du système régulateur endocrinien hypothalamo-hypophyso-ovarien, en particulier de la sécrétion du couple œstrogène-progestérone.

L'apparition du cancer invasif du col de l'utérus constitue l'aboutissement de l'évolution d'anomalies précancéreuses de gravité croissante, accessibles à un dépistage précoce et à des traitements d'efficacité certaine et de coût relativement peu onéreux. En effet, de nombreux facteurs agissent de concert pour la survenue des lésions précancéreuses du col de l'utérus et leur évolution vers le cancer invasif. Actuellement, l'infection génitale par les papillomavirus humains représente l'étiologie la plus spécifique dans la genèse des cancers du col de l'utérus. Ce groupe viral comporte en effet des types particuliers dont le pouvoir oncogène a été établi par la mise en évidence de l'ADN de ces virus au sein de dysplasies du col, de certains carcinomes épidermoïdes du col et même une certaine proportion des adénocarcinomes de l'endocol. Ces dysplasies cervicales, encore appelées Néoplasies Intra-Epithéliales (NIE) du col ou CIN (Cervical Intra-epithelial Neoplasia) du col sont caractérisées par des remaniements cellulaires qui traduisent des perturbations profondes du fonctionnement des cellules du col, elles-mêmes n'étant que le reflet d'une déviation des processus qui ont normalement pour finalité la réparation de l'épithélium exocervical agressé.

Certains auteurs ont proposé le terme de Lésions Malpighiennes Intra-épithéliales (LMI) pour désigner ces anomalies. Selon l'intensité des altérations cellulaires retrouvées, ces dysplasies ont été successivement classées en 3 variétés (légères, moyennes, sévères) puis en grades (haut grade, bas grade). Une correspondance entre les classifications successivement proposées a été élaborée afin de permettre un consensus. Les dysplasies, associées à d'autres aspects cellulaires que sont la koïlocytose, les condylomes et les atypies sont considérées depuis l'ère des techniques moléculaires comme étant l'expression des effets cytopathogènes des papillomavirus humains (PVH ou HPV) au sein des épithéliums génitaux. Ces aspects cellulaires initialement viro-induits, évolueront ultérieurement, à la faveur de facteurs génétiques et environnementaux vers l'initiation du processus cancéreux.

Le cancer du col de l'utérus naît d'une histoire naturelle à deux temps comportant une phase d'induction génétique due à HPV (types 16, 18, 31, 33 essentiellement) qui installe une lésion cervicale condylomateuse atypique puis une phase de promotion qui transforme le condylome atypique en dysplasies cervico-utérines de gravité croissante. Les agents promoteurs semblent être ceux qui initialement avaient été considérés comme étant des inducteurs, comme étant aussi ceux qui feraient le lit du cancer du col à savoir Herpès simplex virus de type II et des agents de MST.

La carcinogénèse du col de l'utérus s'installera alors, par interaction entre les protéines virales oncogènes et les oncogènes cellulaires impliqués dans la régulation de la prolifération normale des cellules. Cette interaction aboutira à l'intégration du génome viral dans celui de la cellule infectée par HPV, constituant le *primum movens* d'anomalies chromosomiques et d'altérations génétiques qui sont les conditions *sine qua non* de l'anarchie et de l'immortalité des cellules d'une part, de la croissance des clones malins ainsi constitués d'autre part.

Le frottis cervico-vaginal consiste à étudier le contenu cervico-vaginal prélevé au fond du vagin, étalé sur lame et coloré selon des techniques spéciales. Les cellules qui s'éliminent lors du processus de maturation du col de l'utérus s'accumulent dans le cul-de-sac postérieur du vagin où elles peuvent être recueillies par simple grattage avec des instruments tout aussi simples : un écouvillon, une spatule dont l'une des extrémités est arrondie, l'autre lancéolée et

qui est dénommée la spatule d'Ayre. Ces cellules peuvent être normales, d'aspect évocateur de cancer ou présenter des anomalies compatibles avec des états précancéreux du col de l'utérus.

Dans les pays développés une diminution spectaculaire de la fréquence du cancer du col de l'utérus a été observée grâce au dépistage systématique. Ce dépistage a pour but, d'identifier les lésions précancéreuses du col de l'utérus et de prévenir leur évolution vers le cancer invasif. Le cancer du col de l'utérus est aujourd'hui le seul cancer dont la prévention est possible par un dépistage facile à réaliser, peu coûteux et d'une fiabilité certaine qui est le test de PAPANICOLAOU.

Ce travail a eu pour objectifs principaux d'analyser l'impact des frottis cervico-vaginaux de dépistage et les principaux aspects lésionnels caractéristiques des cols d'utérus de femmes en milieu sénégalais dakarois et à travers d'autres pays de la sous-région ; de dégager des concepts concernant la physiopathologie et l'étiopathogénie des lésions microscopiques du col de l'utérus en milieu négro-africain ; de rendre compte de l'intérêt d'une collaboration Nord-Sud dans l'étude des relations entre les papillomavirus humains HPV et les anomalies précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus ; de proposer à l'issue de ce travail quelques perspectives et recommandations concernant les efforts à mener dans le cadre de la lutte contre la survenue du cancer du col de l'utérus par le dépistage et la prévention des anomalies microscopiques qui précèdent ce type de cancer.

Au cours de l'activité de dépistage colpocytologique du Laboratoire de Cytologie clinique, Cytogénétique et Biologie de la Reproduction du CHU de Dakar de Janvier 1981 à Décembre 1995, 98166 tests de Papanicolaou ont été sélectionnés et retenus, d'emblée ou après un traitement adapté hormonal et/ou anti-infectieux, comme étant des frottis significatifs de première intention. Certains prélèvements ont été effectués au sein même du laboratoire, d'autres ont été adressés par diverses autres structures sanitaires du secteur public ou privé.

Les frottis ont été réalisés d'après une variante simplifiée de la méthode de coloration des lames selon Papanicolaou. Ce protocole modifié par AFOUTOU et ses collaborateurs, grâce à une réduction des quantités d'aicool et de xylol, du temps de fixation dans certains colorants et à la suppression de certains réactifs, permet depuis 1990 non seulement de préserver la qualité des frottis mais aussi d'assurer un prix de revient compatible avec les conditions matérielles de travail des praticiens exerçant dans les pays sous-équipés au plan médical.

Ce protocole de réalisation des frottis permet en outre l'accessibilité du test de PAPANICOLAOU au plus grand nombre en particulier, les couches les plus défavorisées de la population. Il suggère par ailleurs d'effectuer deux prélèvements (l'un V concernant le cul-de-sac vaginal postérieur, l'autre mixte C-E concernant la zone de jonction) au lieu des trois classiquement admis V (cul-de-sac postérieur du vagin), C (exocol et zone de jonction), E (endocol). Le rendement des frottis cervico-vaginaux dans les pays médicalement sous-équipés pourrait également être amélioré selon notre expérience grâce à un protocole d'interprétation des frottis qui intègre les termes des classifications habituellement usités que sont celle en classes de Papanicolaou, celle de l'OMS en les dysplasies légères, moyennes et sévères, les notions de CIN et celle en grades de Béthesda. La synthèse de ces classifications a abouti à une classification en 9 groupes qui permet de mieux rendre compte des profils cyto-histopathologiques particuliers aux cols d'utérus des femmes des pays en développement et fait mieux ressortir les pronostics associés aux lésions ainsi retrouvées.

Du condylome atypique au cancer invasif du col en passant par des dysplasies de degré croissant, la problématique physiopathologique du col de l'utérus se caractérise en effet par un double aspect :

- statique d'une part où le dilemme réside dans la nécessité d'établir un parallélisme entre les anomalies détectées par les frottis, les images colposcopiques et leurs réalités histologiques ;

- dynamique d'autre part où la principale préoccupation consiste à appréhender à différentes étapes du processus un complexe d'aspects lésionnels doués d'un potentiel évolutif comprenant 3 modalités, pour établir la conduite à tenir qui en découle.

La place de la colposcopie et de la biopsie - qui sont des outils incontournables dans la prévention des cancers du col de l'utérus - a été dans notre expérience de parti pris restrictive; leurs indications ont volontairement été limitées aux frottis qui ne présentaient pas une certitude absolue de bénignité des lésions observées c'est-à-dire les classes IV de Papanicolaou.

Dans notre expérience, les frottis ont concerné des négro-africaines (86,58%), des libano-syriennes (7,61%) ainsi que des européennes et américaines (5,81%). La fréquence annuelle globale de cette activité de dépistage a varié de 5,61% à 7,94% et la moyenne globale a été de 6006 frottis par an. Il s'agissait pour la plupart de femmes de 20 à 40 ans (36 à 66 %), la prédominance de cette tranche d'âges ayant été plus marquée pour les libano-syriennes. Les faibles proportions des frottis de dépistage avant l'âge de 20 ans et au-delà de 50 ans ont été l'apanage de tous les groupes raciaux mais plus particulièrement les libano-syriennes. Seules les occidentales ont maintenu une surveillance par les frottis cervico-vaginaux de dépistage au-delà de 50 ans.

D'après l'OMS, c'est pourtant à cet âge que la présence de cellules anormales sur un frottis cervico-vaginal est plus fréquente, ces lésions présentant par ailleurs un risque élevé d'évolution vers l'épithélioma invasif du col de l'utérus. Ce risque étant corrélé ou associé à des facteurs tels que la précocité du premier rapport sexuel, le multipartenariat sexuel, la multiparité, le faible niveau socio-économique qui sont des indicateurs épidémiologiques fréquemment retrouvés dans le milieu négro-africain, ces résultats nous interpellent sur l'acuité du problème posé par l'absence de vulgarisation des frottis cervico-vaginaux de dépistage dans ces zones.

Cette activité colposcypologique de dépistage nous a permis d'identifier des cols normaux ou plutôt «apparemment sains» (10,34% à 48,14%) ; des cols souffrant de dystrophies témoins d'infections et/ou inflammations (55,33% à 79,54%) ; des cols porteurs d'une lésion précancéreuse du groupe des dysplasies légères-CIN 1 (2,03% à 10,30%) ; des dysplasies moyennes-CIN 2 (0,65% à 2,11%) et des cols comportant des cellules atypiques fortement évocatrices de cancer (0,05% à 1%). Pour cette dernière catégorie de lésion, une étude histologique de contrôle systématique a permis de faire la part entre les dysplasies sévères (0,03% à 0,55%) et les cancers vrais au stade de début (0,02% à 0,45%), mais la frontière entre ces deux entités n'est pas apparue nette de façon absolue comme le montre ces taux qui sont assez superposables.

La koilocytose a varié de 7,62% à 16,74%. Elle prédominait parmi les négro-africaines et les libano-syriennes avec une incidence comparable entre ces deux groupes raciaux. Pour tous les groupes raciaux, la koilocytose est apparue plus fréquemment associée aux CIN de bas grade. L'incidence de cette koilocytose a diminué au fur et à mesure que le grade cyto-histologique de la CIN augmentait. Les condylomes ont prédominé parmi les négro-africaines. Les condylomes typiques ont été plus fréquents parmi les européennes et les américaines, les variétés atypiques ont prédominé parmi les libano-syriennes. Globalement, les taux de condylomes atypiques (26,67% à 62,60%) et ceux de condylomes typiques (37,40% à 73,33%) sont apparus superposables pour l'ensemble de la population d'étude.

Les frottis normaux ont été plus fréquents parmi les européennes et les américaines ; les frottis de dystrophies infectieuses et inflammatoires, les dysplasies moyennes et les frottis d'atypies cellulaires suspectes de malignité ont prédominé parmi les négro-africaines ; seuls les dysplasies légères et les condylomes atypiques ont prédominé parmi les libano-syriennes déterminant une POCU (Pression Oncologique Cervico-Utérine) apparemment plus alarmante dans ce groupe racial. Les frottis normaux et ceux de dystrophies infectieuses et inflammatoires

ont été plus fréquents parmi les femmes de 20 à 30 ans pour tous les groupes raciaux, la présence des cellules atypiques sur les frottis concernait surtout les femmes âgées de 30 à 45 ans. La répartition des différentes variétés de condylomes selon le groupe racial nous a suggéré que pour les négro-africaines, les européennes et les américaines, les types non oncogènes des PVH génitaux pourraient être les plus fréquents ; les types oncogènes étant vraisemblablement les plus fréquents pour les libano-syriennes.

La disparité de ces résultats à travers les différents groupes raciaux considérés rencontrent non seulement du rôle des conditions socio-économiques, du niveau d'instruction et de la qualité de la couverture sanitaire dans le déterminisme des anomalies précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus mais aussi elle incite à souligner l'impact sur ce déterminisme du facteur génétique, et de l'interaction entre les statuts immunitaires spécifiques de chacune de ces femmes et l'environnement socio-écologique dans lequel elles évoluent.

L'accessibilité des femmes des pays en développement à la colposcopie et aux techniques de pointe en biologie moléculaire telles que le typage viral par la PCR étant, dans l'état actuel de déficit économique qui caractérise ces états, nécessairement limitée, quelques attitudes pratiques peuvent être proposées à l'intention des praticiens exerçant dans ces contextes:

- faire pratiquer de façon systématique un premier frottis entre 20 et 40 ans ou mieux chez toute femme dès l'âge de vie sexuellement active ;
- traiter l'infection génitale associée et surveiller les femmes ayant présenté des frottis de la classe IIP à la classe IVP par des frottis réguliers espacés de 3 à 6 mois selon l'évolution et étalés sur 2 à 3 ans après la guérison complète pour guetter les récives ;
- effectuer une colposcopie et une biopsie de façon systématique à toute femme porteuse de frottis de la classe IV P de PAPANICOLAOU.

Les frottis cervico-vaginaux, même s'ils ont pour mission primordiale la recherche de cellules anormales afin de dépister le cancer du col de l'utérus aux stades précoces ou mieux, de prévenir son installation par un traitement précoce et adéquat des anomalies précancéreuses retrouvées, peuvent également contribuer à l'étude de la composition microbiologique de la filière cervico-vaginale.

Les dystrophies infectieuses et inflammatoires ont représenté le principal aspect lésionnel retrouvé au sein des frottis et nous avons constaté que moins d'une femme sur deux présentait un frottis cervico-vaginal sain au premier examen de dépistage en milieu Ouest-Africain en général, sénégalais dakarois en particulier. Ces inflammations cervico-utérines d'étiologie multifactorielle sont causées et/ou entretenues pour la plupart par des infections génitales basses qui sont le plus souvent silencieux. Nous avons retrouvé une moyenne de 0,49 à 1,61 agents pathogènes par frottis. Il s'agissait d'une flore polymorphe comportant des éléments viraux (Herpès simplex de type II, cytomégalovirus, papillomavirus), des éléments bactériens (*Chlamydiae trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, mycoplasme, *mycobacterium homini bovis*), des éléments parasitaires (*Trichomonas vaginalis*,) et des éléments mycosiques (filaments mycéliens et levures). Associées à la présence d'une flore bactérienne agressive liée à la prolifération excessive réactionnelle de la flore saprophyte, ces infections sont apparues de surcroît accompagnées d'une raréfaction inquiétante de la flore de Döderlein sur les frottis de dépistage pour au moins la moitié de ces femmes (48,12% à 86,67%). C'est donc dire qu'elles posent des problèmes cruciaux de santé publique. Parmi ces infections cervico-vaginales, le papillomavirus humain PVH ou HPV concernait environ une femme sur dix (10,36 % à 15,47%) et sévissait parmi les femmes de 20 à 40 ans essentiellement c'est-à-dire à la tranche d'âge correspondant au pic de l'activité sexuelle.

Les autres travaux de colpocytologie standard réalisés par le laboratoire en milieu négro-africain ont permis de montrer l'effet bénéfique du traitement des frottis des classes OP et IIIP

sur la réduction de l'incidence des CIN 1-2 et 3. Ils ont aussi permis de souligner le caractère cosmopolite de la prévalence élevée des frottis de dystrophies infectieuses et inflammatoires ainsi que celle de l'infection génitale à HPV. L'activité sexuelle, en particulier le multipartenariat sexuel féminin dans le cadre de la prostitution nous a semblé associée à un risque accru d'anomalies précancéreuses du col de l'utérus. La contraception notamment l'usage d'agents mécaniques (Dispositif Intra-Utérin en particulier) n'a pas montré la même tendance. Le rôle des facteurs environnementaux et socio-économiques, de la qualité de la couverture sanitaire et du niveau d'instruction nous a paru indéniable, à l'instar de la plupart des auteurs, même s'il reste à définir.

L'on avait tendance à croire, en matière de cytologie vaginale normale et pathologique, tout avait été découvert et que le sujet était épuisé. Depuis l'apport du typage viral, « col cytologiquement sain » ne rime plus forcément avec absence d'infection. Les progrès de la technologie appliquée à la biologie moléculaire ont permis de détecter la présence de papillomavirus dans des cols cytologiquement normaux ainsi qu'au niveau des condylomes, dysplasies-CIN et même de cancers invasifs du col de l'utérus. Ces connaissances ont abouti à établir une filiation entre les infections génitales par les HPV et les anomalies précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Des études effectuées sur des femmes sénégalaises en milieu dakarois en collaboration Nord-Sud ont montré que 23,07% d'entre elles avaient été testées positivement par typage viral alors que leurs frottis s'étaient révélés normaux.

La réplication du virus HPV a été mise en évidence chez 92,3% des femmes sénégalaises porteuses d'anomalies malpighiennes cervicales atypiques. Les types 16 et 18 ont été les plus fréquemment détectés avec une proportion équivalente de 40% chez les femmes ayant eu des frottis des frottis anormaux; leurs taux ont été respectivement de 19% et 4% chez celles dont la cytologie était normale L'incidence des génotypes des HPV retrouvés est apparue liée au degré de sévérité des anomalies cervicales observées au plan cytologique. La recherche de l'ADN de HPV s'est révélée négative pour 6,15% des femmes ayant eu un frottis anormal et pour 76,92% des femmes dont la cytologie cervicale était normale. L'ADN. de papillomavirus a été détecté plus fréquemment chez les femmes de 26 à 30 ans (38% des cas) ce qui montre bien l'incidence élevée des infections par ce type de virus chez la femme adulte jeune et en période d'activité génitale. Les essais visant à étudier à étudier une séroconversion par la méthode ELISA chez des femmes sénégalaises porteuses de papillomavirus au sein des lésions malpighiennes décelées au niveau de leur col ont révélé une prévalence des anticorps anti-HPV de 8,8%.

Les techniques de typage viral et les essais sérologiques sont venues enrichir l'arsenal des moyens de lutte contre le cancer du col. Leur intérêt est indéniable pour le pour le dépistage ultra-précoce des lésions malpighiennes à potentiel de dégénérescence cancéreuse. Elles ne sont pas encore applicables en routine, car trop onéreuses même pour les pays hautement médicalisés, et le recul n'est pas encore suffisant pour établir la conduite à tenir qui découle des résultats auxquels ils permettent de parvenir. De plus la recherche de marqueurs sérologiques de l'infection HPV se heurte à d'épineux problèmes de sensibilité et de spécificité des immun-sérums actuellement disponibles. Ces travaux sont néanmoins prometteurs pour la mise au point d'un vaccin.

La classification des lésions cervicales induites par les papillomavirus humains constitue le chapitre de la question sur les papillomavirus qui suscite le plus de tiraillements entre les cytopathologistes des différentes écoles. La classification en pathologie d'une manière générale a un triple intérêt diagnostique, thérapeutique et pronostique. Les exigences qui garantissent la fiabilité d'une classification sont d'une part une corrélation anatomo-clinique la plus parfaite possible, une reproductibilité certaine d'autre part. Pour le papillomavirus humain, la classification doit remplir une exigence supplémentaire et capitale : intégrer l'histoire naturelle du col de l'utérus dont dépend la conduite à tenir devant un frottis cervico-vaginal présentant des lésions malpighiennes atypiques. Les efforts pour trouver un consensus entre les

cyto-pathologistes de tous horizons tout en se pliant aux exigences des progrès techniques méritent d'être soulignés.

Le polymorphisme des voies qui conduisent aux différents stades de cette endémie extensive que représentent les infections génitales par les papillomavirus ne rendent pas cette affection éradicable par une et une seule structure médicale. Une partie importante de la lutte à mener contre cette affection peut être assumée par les organismes de soins de santé primaires tels que les a promulgués la conférence internationale d'ALMA ATA en 1978. Les lésions précancéreuses du col de l'utérus représentent d'ailleurs une des préoccupations en santé reproductive les plus accessibles à de tels soins. Leur diagnostic est en effet relativement aisé à enseigner à des personnels non médicaux. L'amélioration générale des conditions d'hygiène, qui constitue un des buts des soins de santé primaires, représente un adjuvant essentiel à cette prophylaxie. L'absence de moyens logistiques et humains adéquats et suffisants, la carence cruciale de l'information des populations sont autant de raisons qui rendent le diagnostic du cancer du col de l'utérus trop souvent tardif en Afrique en général et au Sénégal en particulier.

Le système de dépistage-prévention des lésions précurseurs du cancer du col de l'utérus que nous souhaitons proposer à l'issue de ce travail est dicté par le principe fondamental énoncé par MALINAS «la cytologie alerte, la colposcopie localise et seule la biopsie confirme le cancer du col » et s'articule sur trois niveaux :

La prévention primaire

Elle serait assurée par un auxiliaire médical ayant reçu une formation spécialisée dans un poste de santé rural. Il aurait pour mission le traitement systématique des infections génitales et le transfert des échecs ou des femmes à risque à l'échelon suivant.

La prévention secondaire

Elle serait confiée aux infirmiers ou sages-femmes spécialisés. Leur rôle serait le traitement des dystrophies (classe IIP). Elle aurait pour cadre les chefs-lieux des régions médicales. Ces Antennes Régionales de Dépistage Oncologiques (A.R.D.O.) transféreraient à l'échelon suivant les frottis de classe IIIP ou IVP. Des équipes mobiles de cytologistes pourraient renforcer cet échelon.

La prévention tertiaire

Elle reposerait sur des formations hospitalières à haut plateau technique. Ces structures pourraient être organisées en un véritable Centre National de Dépistage Oncologique (C.N.D.O.) et auraient pour cadre les spécialités telles que la Gynécologie, la Dermatologie, le Laboratoire de Cytologie et Biologie de la reproduction, l'Institut Curie et le Laboratoire d'Anatomie et Cytologie pathologiques. Les deux objectifs principaux à cet échelon seraient : l'éradication des lésions malpighiennes de haut grade (dysplasies sévères et carcinomes in situ) d'une part la formation et le recyclage des infirmiers, sages-femmes et autres techniciens de santé des échelons précédents.

L'arme la plus efficace contre ce vieux fléau de l'humanité demeure l'éducation de nos populations d'Afrique Sub-saharienne. Elle est le meilleur garant de la victoire contre cette endémie extensive et toutes les autres dont l'infection par le virus de l'immuno-déficience humaine acquise et le paludisme qui sont les pathologies les plus meurtrières de ce siècle finissant. L'éducation est l'un des devoirs primordiaux des pouvoirs publics et des pouvoirs médicaux, c'est pour les peuples et surtout les femmes de tous horizons un droit qui mérite d'être défendu.

Le bénéfice de la colpocytologie à visée oncologique cervico-utérine par la pratique des frottis cervico-vaginaux de dépistage en milieu négro-africain a été dans notre expérience largement tributaire des conditions psycho-sociologiques des femmes et des exigences matérielles inhérentes à l'exercice de la médecine dans les pays médicalement sous-équipés.

Le rendement de cette méthode pourrait être amélioré en élargissant les objectifs de la lutte contre le cancer du col de l'utérus dans nos milieux aux aspects suivants :

- étudier l'évolution des divers degrés de sévérité des lésions dysplasiques à partir du premier frottis ;
- identifier les facteurs épidémiologiques spécifiques de l'histoire naturelle des anomalies précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus chez les femmes d'Afrique en général, du Sénégal en particulier ;
- promouvoir de la mise en place d'un véritable Institut Africain de lutte préventive contre le cancer du col de l'utérus orienté vers une collaboration Sud-Sud et Nord-Sud.

Ces différents volets analysés dans le cadre d'études ultérieures permettront de rendre le test de Papanicolaou plus performant et encore plus économique.