

# **CANCER DU COL UTERIN EPIDEMIOLOGIE – HISTOIRE NATURELLE**

Mamadou Lamine CISSE

CGO-Hôpital Le Dantec

Université Cheikh Anta Diop, Dakar

# INTRODUCTION

- Cancers gynécologiques et mammaires : problème de santé publique
- Opposition pays développés et en développement
- Différence dans les moyens de dépistage et de prise en charge

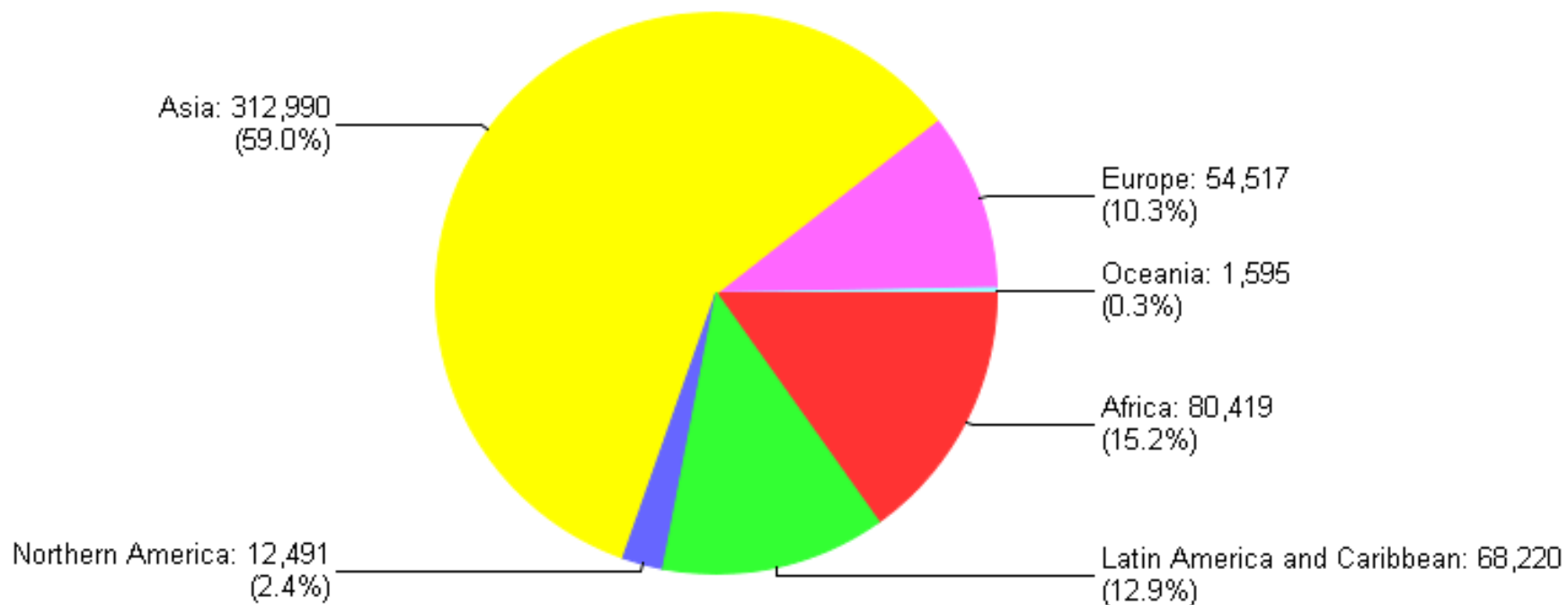
# Cervical Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008

## Summary

Estimated numbers (thousands)	Cases	Deaths
World	530	275
More developed regions	76	32
Less developed regions	453	242
WHO Africa region (AFRO)	75	50
WHO Americas region (PAHO)	80	36
WHO East Mediterranean region (EMRO)	18	11
WHO Europe region (EURO)	61	28
WHO South-East Asia region (SEARO)	168	102
WHO Western Pacific region (WPRO)	105	46
IARC membership (21 countries)	192	96
United States of America	11	3
China	75	33
India	134	72
European Union (EU-27)	31	13

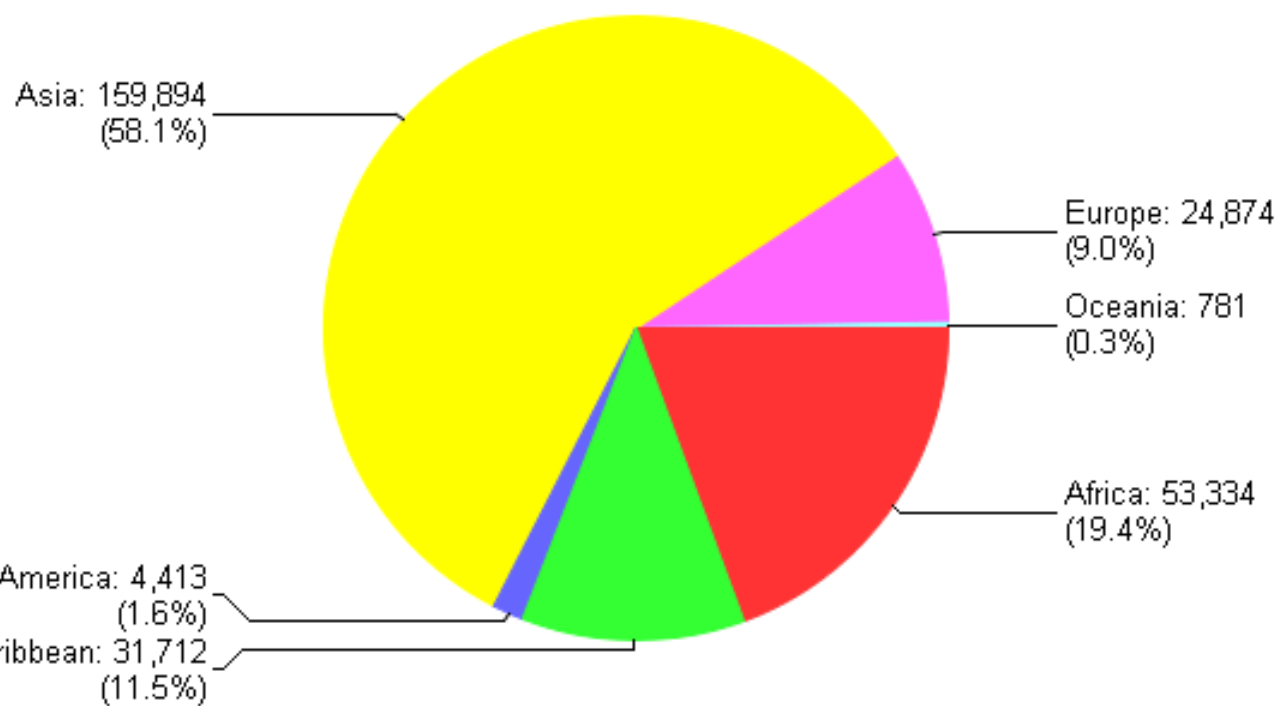
# Cervix uteri

## Estimated number of cancer cases, all ages



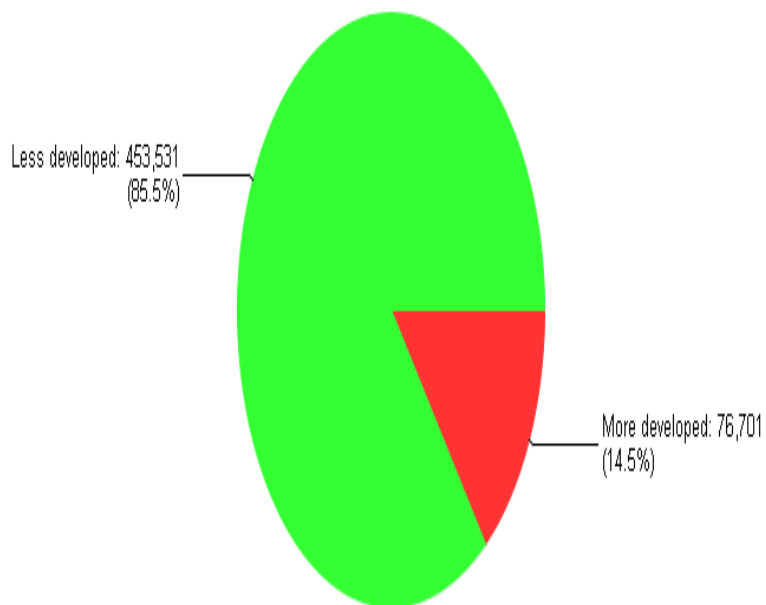
# Cervix uteri

## Estimated number of cancer deaths, all ages



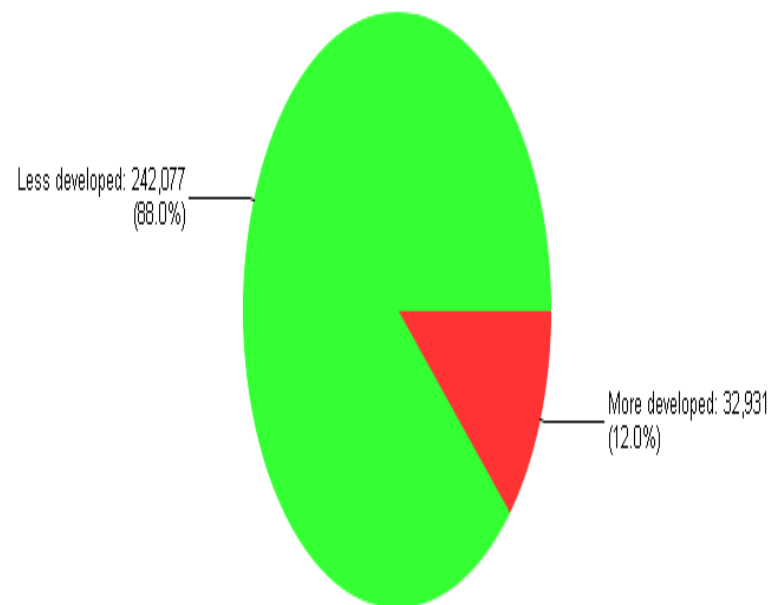
### Cervix uteri

Estimated number of cancer cases, all ages



### Cervix uteri

Estimated number of cancer deaths, all ages

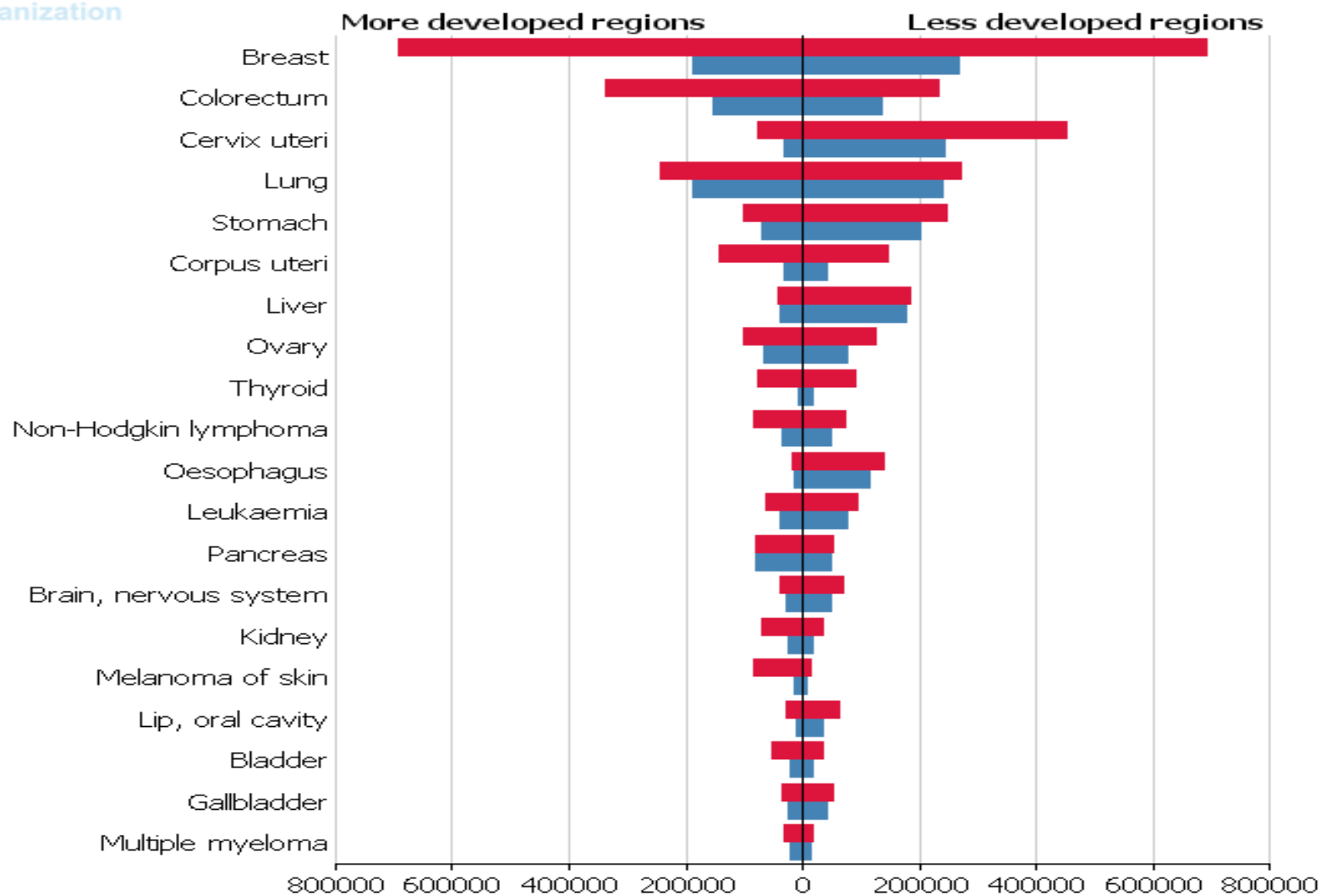


# Incidence

International Agency for Research on Cancer



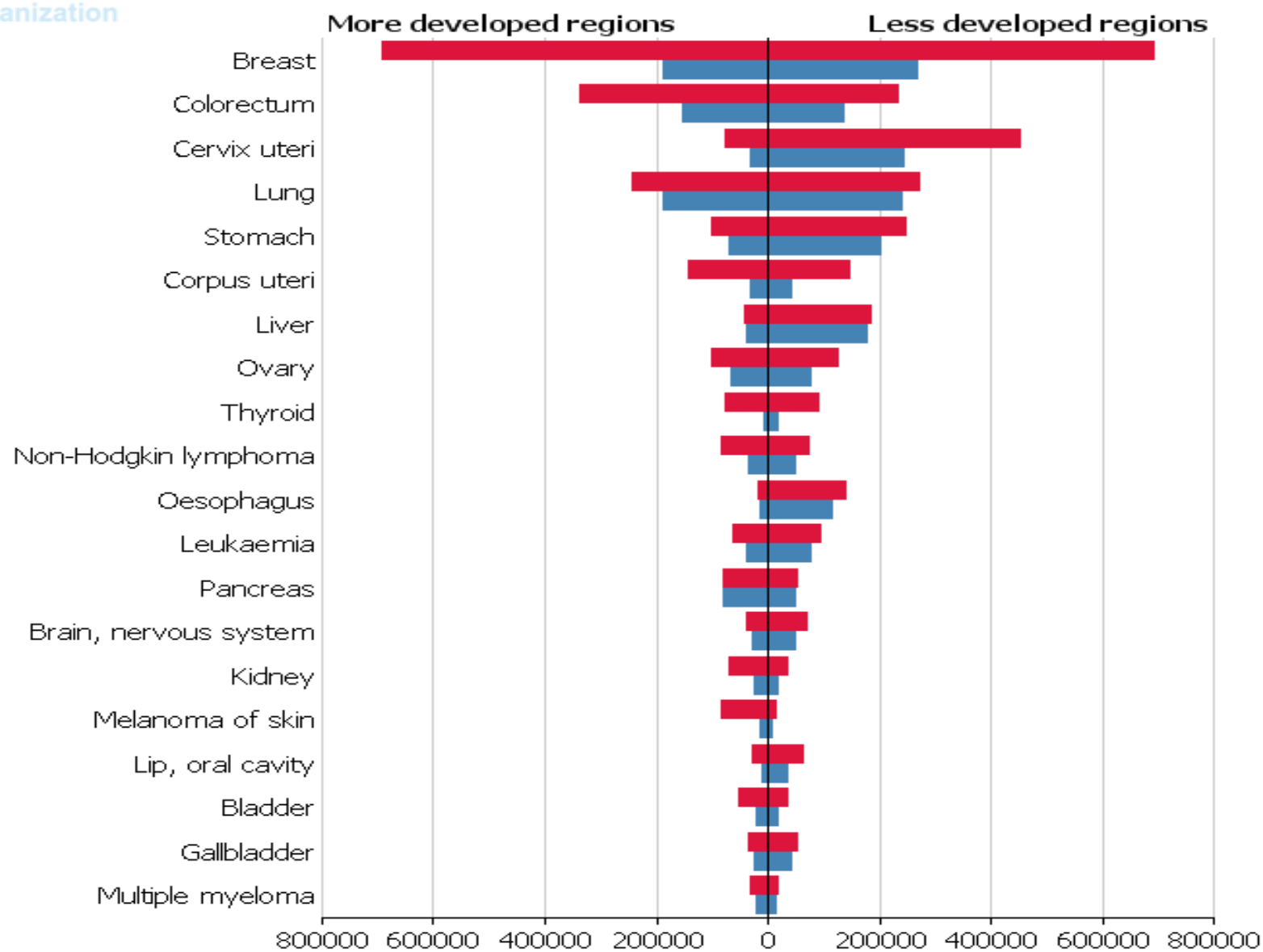
Women  
all ages



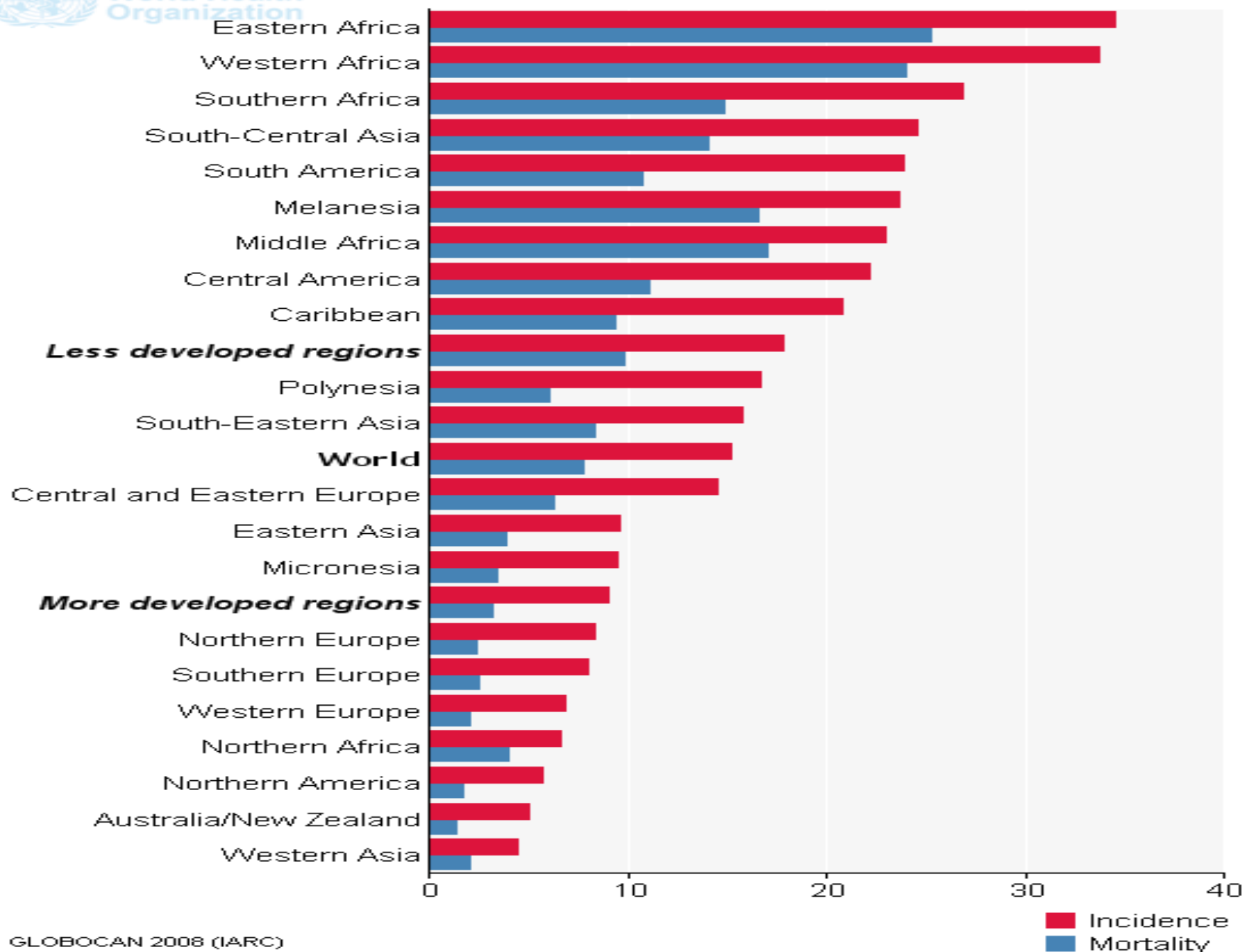
■ Incidence

■ Mortality

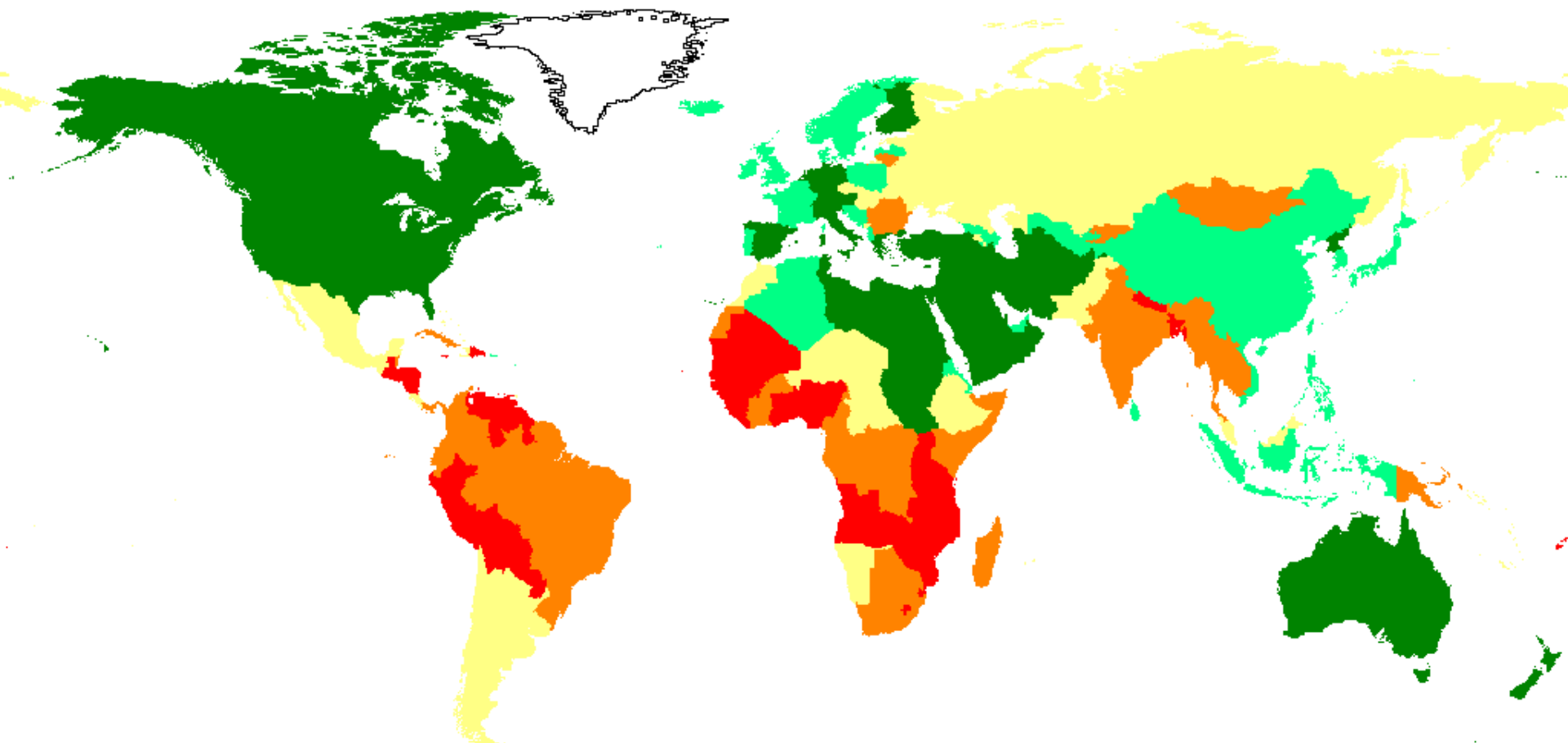
# Women all ages





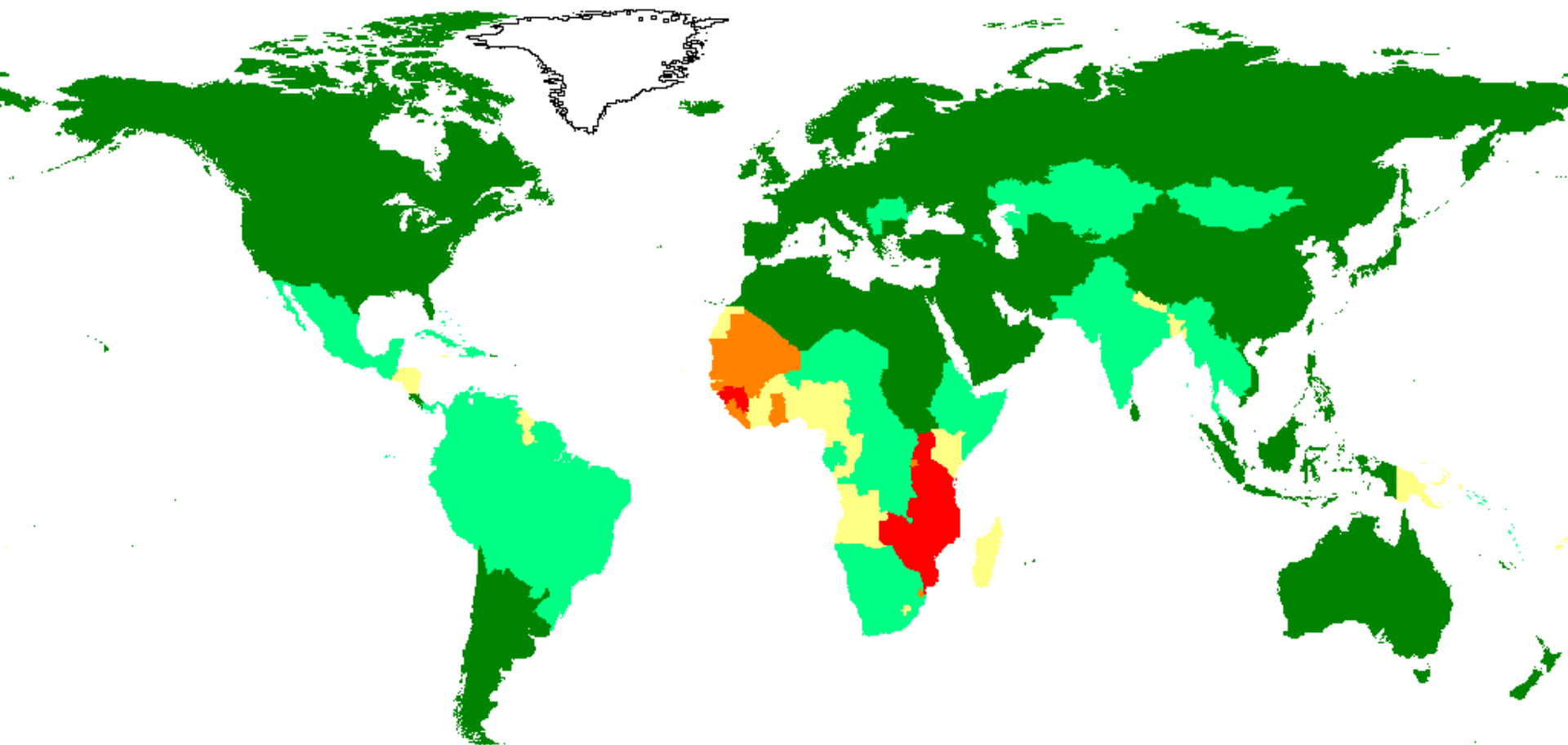


# Estimated age-standardised incidence rate per 100,000 Cervix uteri, all ages



■ < 7.0   ■ < 12.9   ■ < 20.2   ■ < 29.6   ■ < 56.3

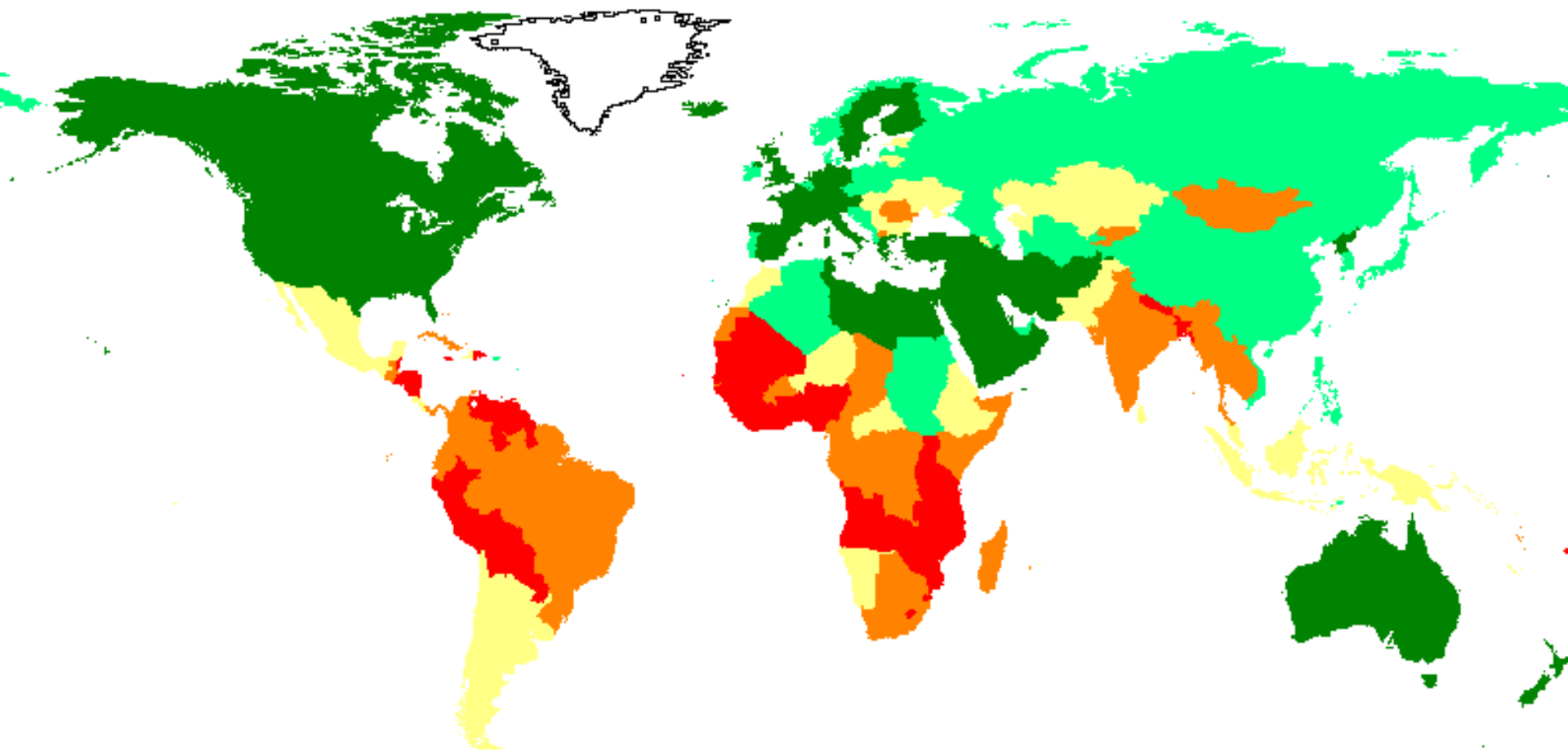
# Estimated age-standardised mortality rate per 100,000 Cervix uteri, all ages



**< 8.5   < 16.8   < 25.1   < 33.4   < 41.7**

Estimated cumulative incidence (percent)  
Cervix uteri, age [0-74]

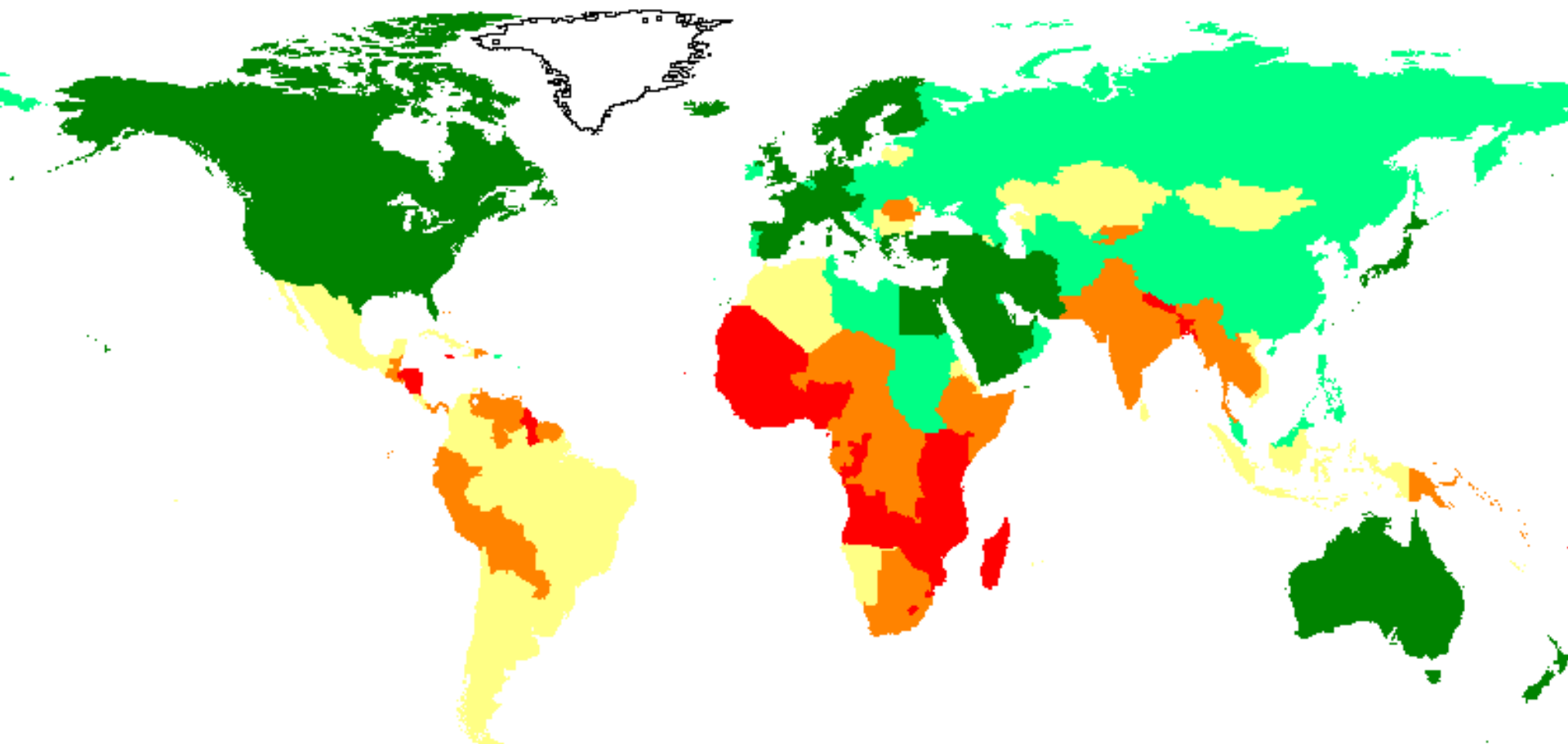
Risque cumulé (incidence)



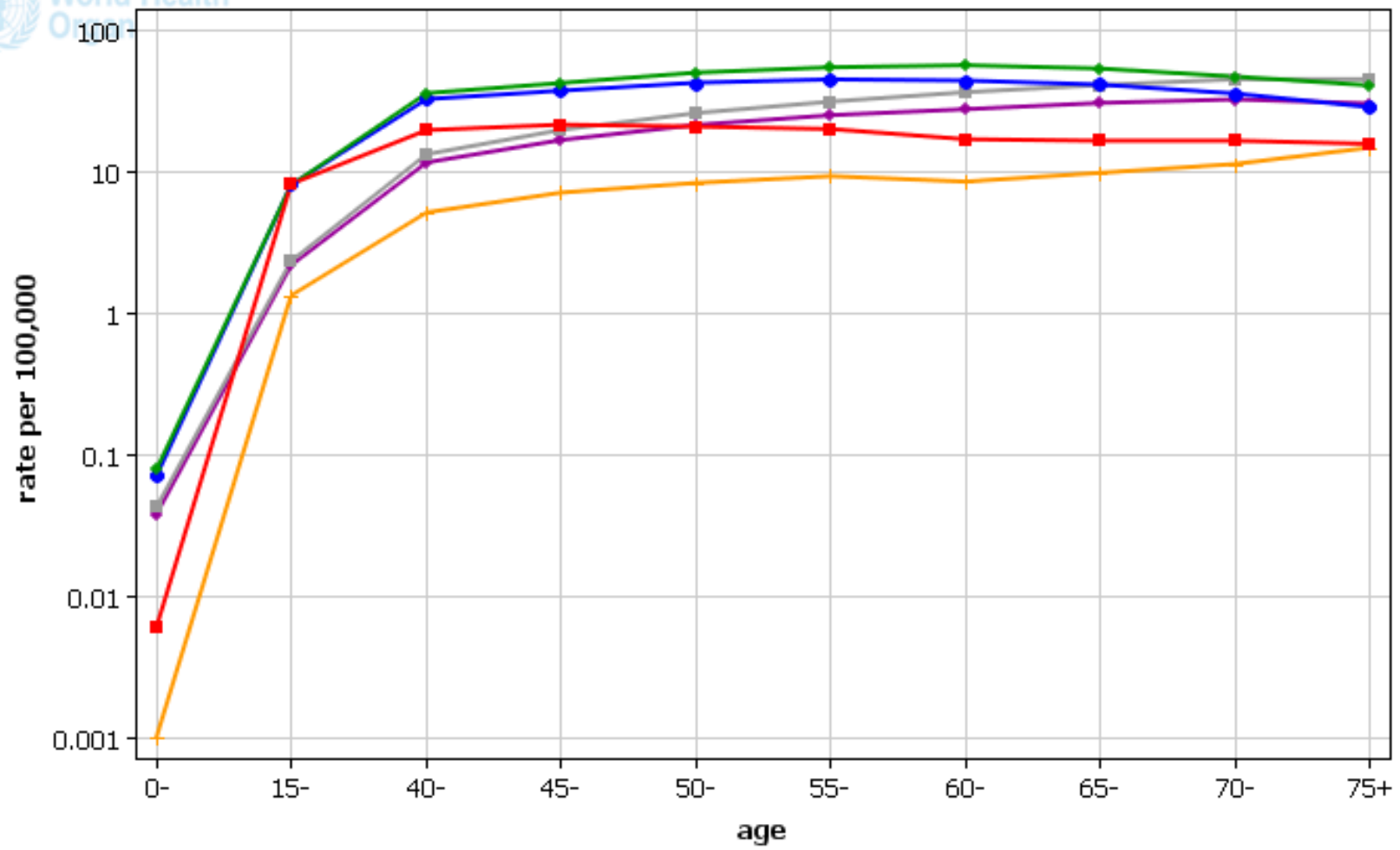
■ < 0.7   ■ < 1.3   ■ < 2.1   ■ < 3.1   ■ < 6.2

Estimated cumulative mortality (percent)  
Cervix uteri, age [0-74]

Risque cumulé (décès)

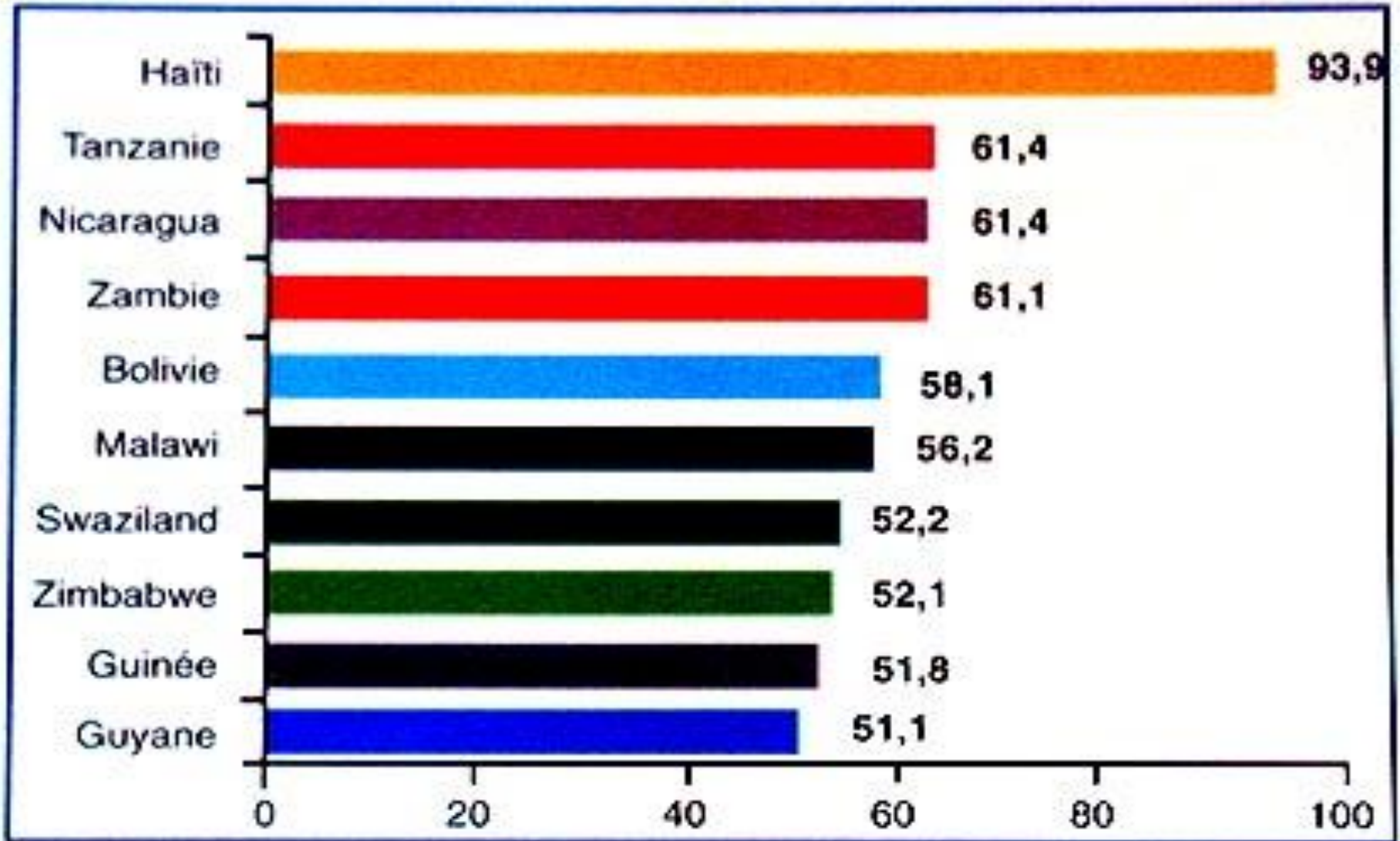


■ < 0.3   ■ < 0.6   ■ < 1.2   ■ < 1.9   ■ < 5.0



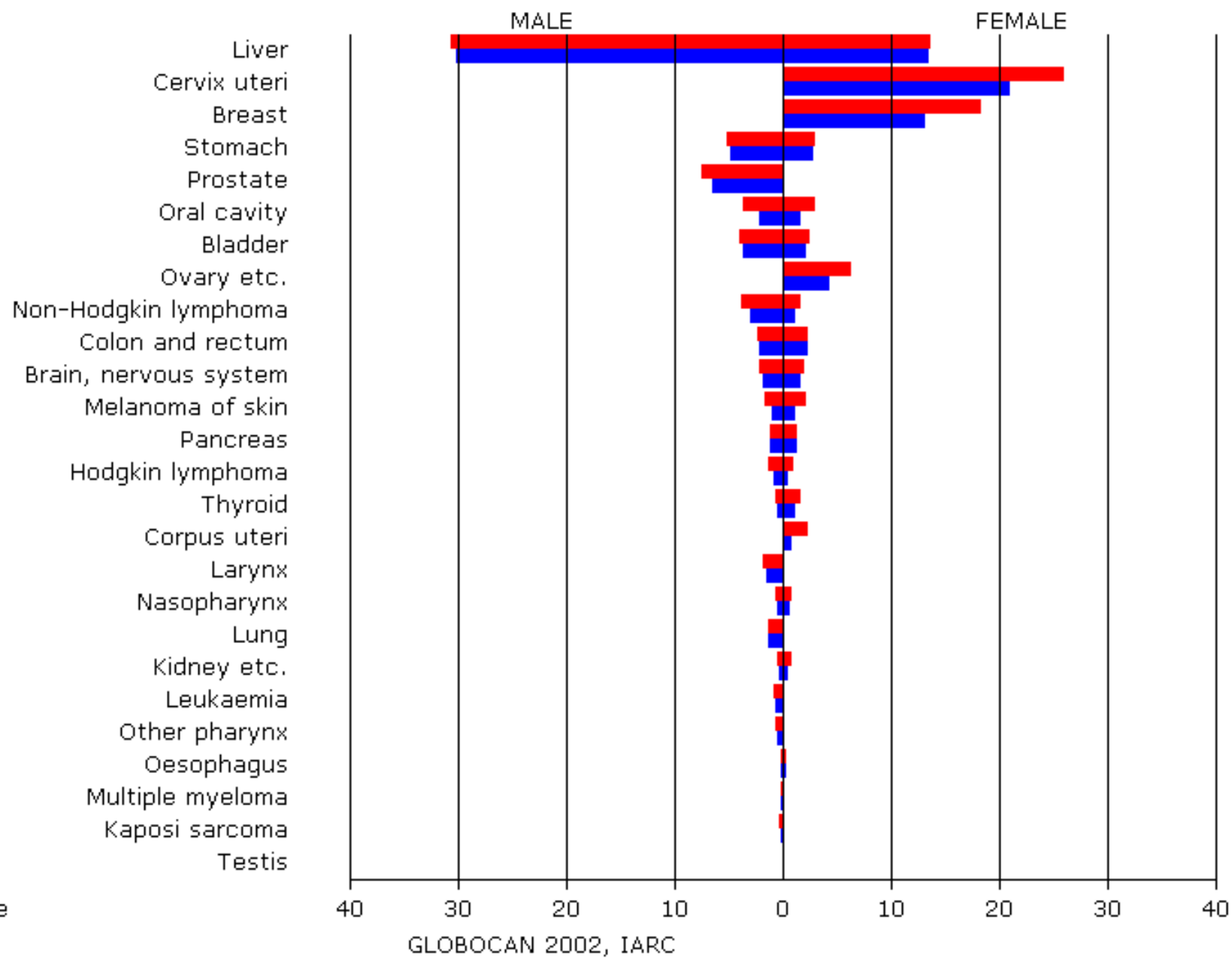
- Incidence: More developed regions
- Incidence: Less developed regions
- Incidence: World
- Mortality: More developed regions
- Mortality: Less developed regions
- Mortality: World

# Incidence les plus fortes observées dans les PVD



# Senegal

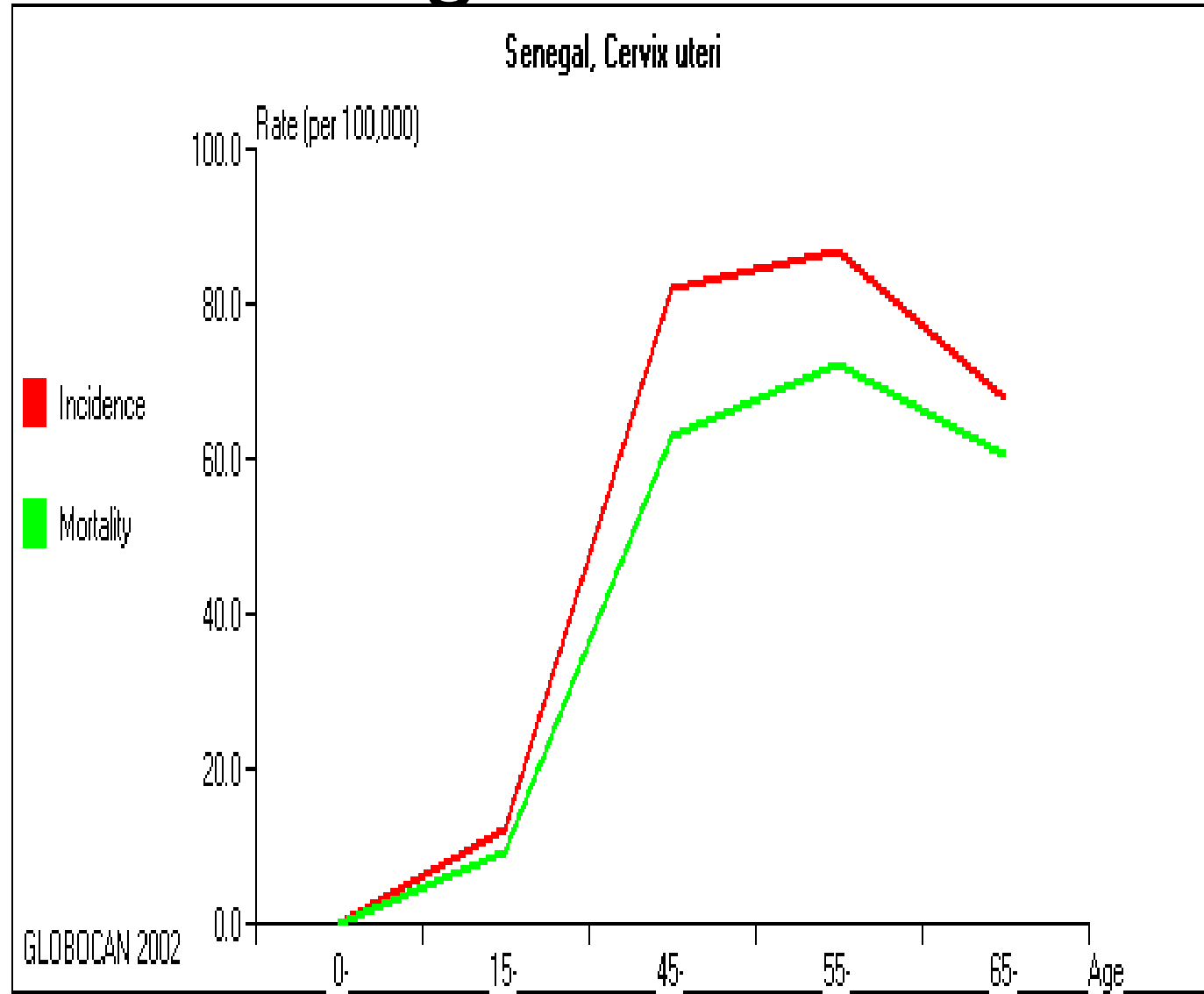
## Age-Standardized rate per 100,000 (all ages)



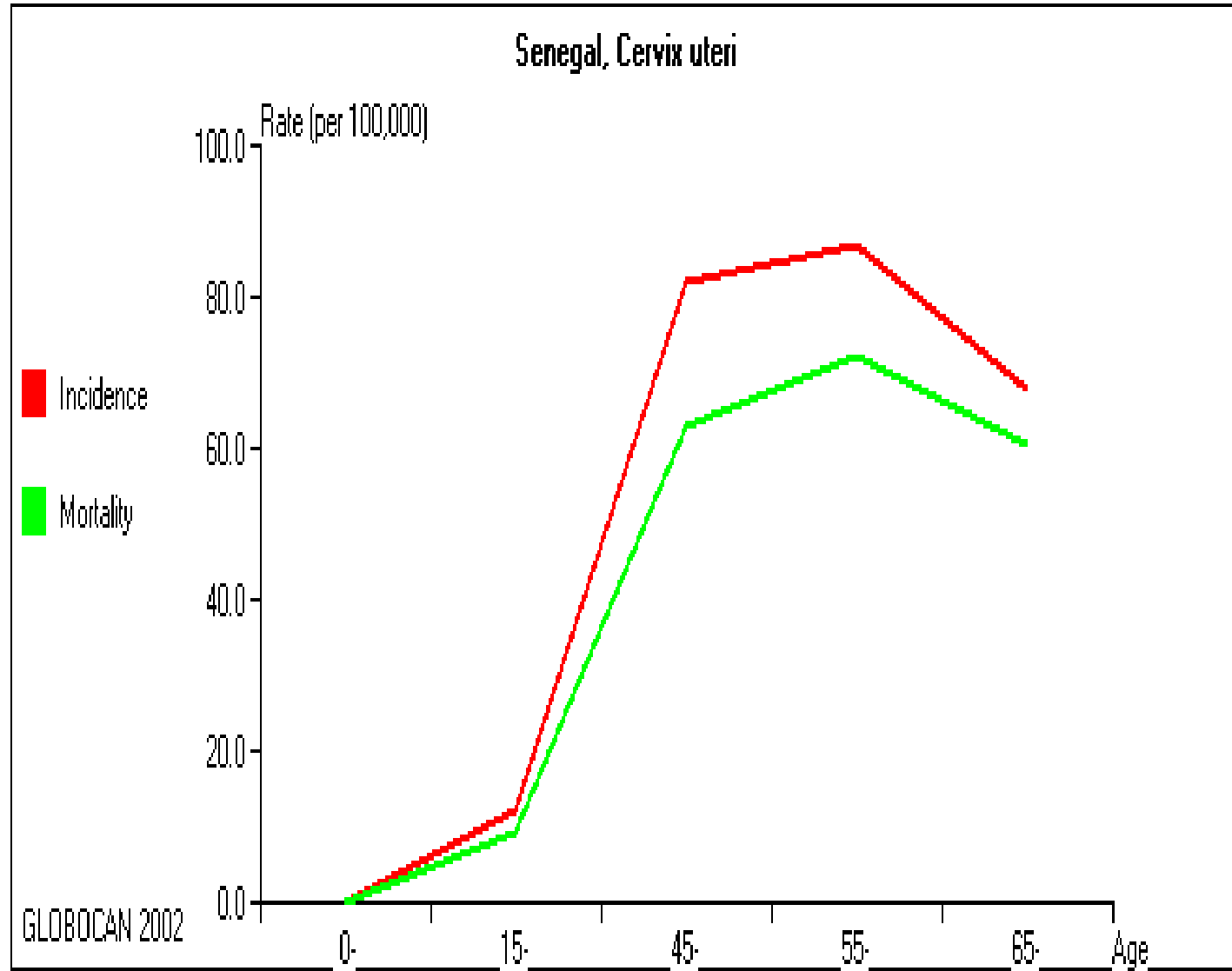


# Incidence du cancer du col au Sénégal

**Incidence = 26,2**  
***CIRC 2002***



# Mortalité pour cancer du col utérin au Sénégal



**Mortalité= 21,1**

# En résumé

- **500.000 nouveaux cas / année**
  - 80 – 85 % → Pays en Dév**
- **275.000 femmes DCD / an**
- **3ème cancer dans le Monde**
- **Femme**
  - **2ème cancer / Monde**
  - **1er cancer / Femme en Afrique**
- Source: *GLOBOCAN 2008, International Agency for Research on Cancer*
- <http://globocan.iarc.fr>

# FACTEURS DE RISQUE

HPV est le facteur de risque central

Mais HPV est ubiquitaire

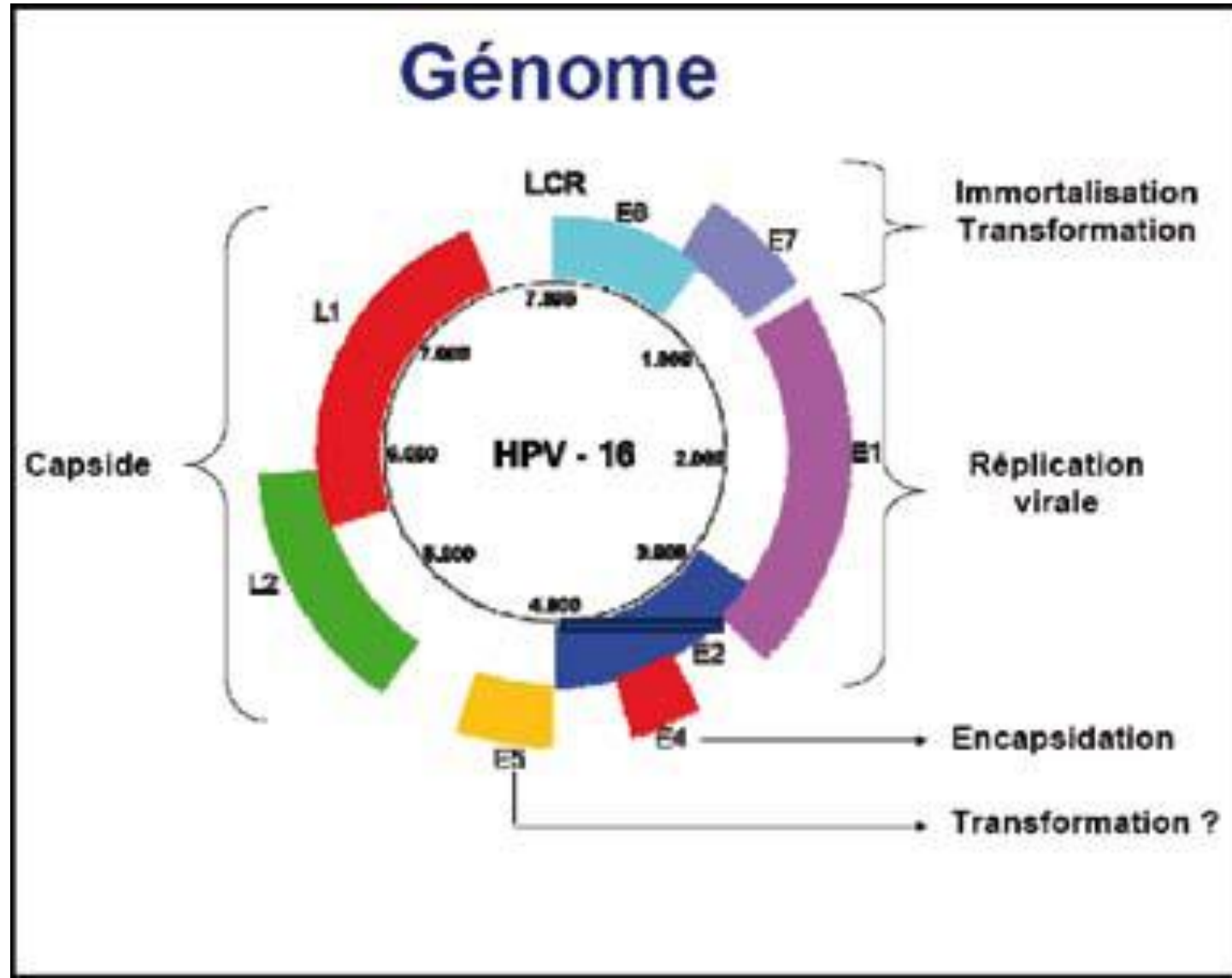
Donc il existe des cofacteurs

HPV (Human Papilloma Virus) : virus sans enveloppe

Petite taille : 45 à 55 nm

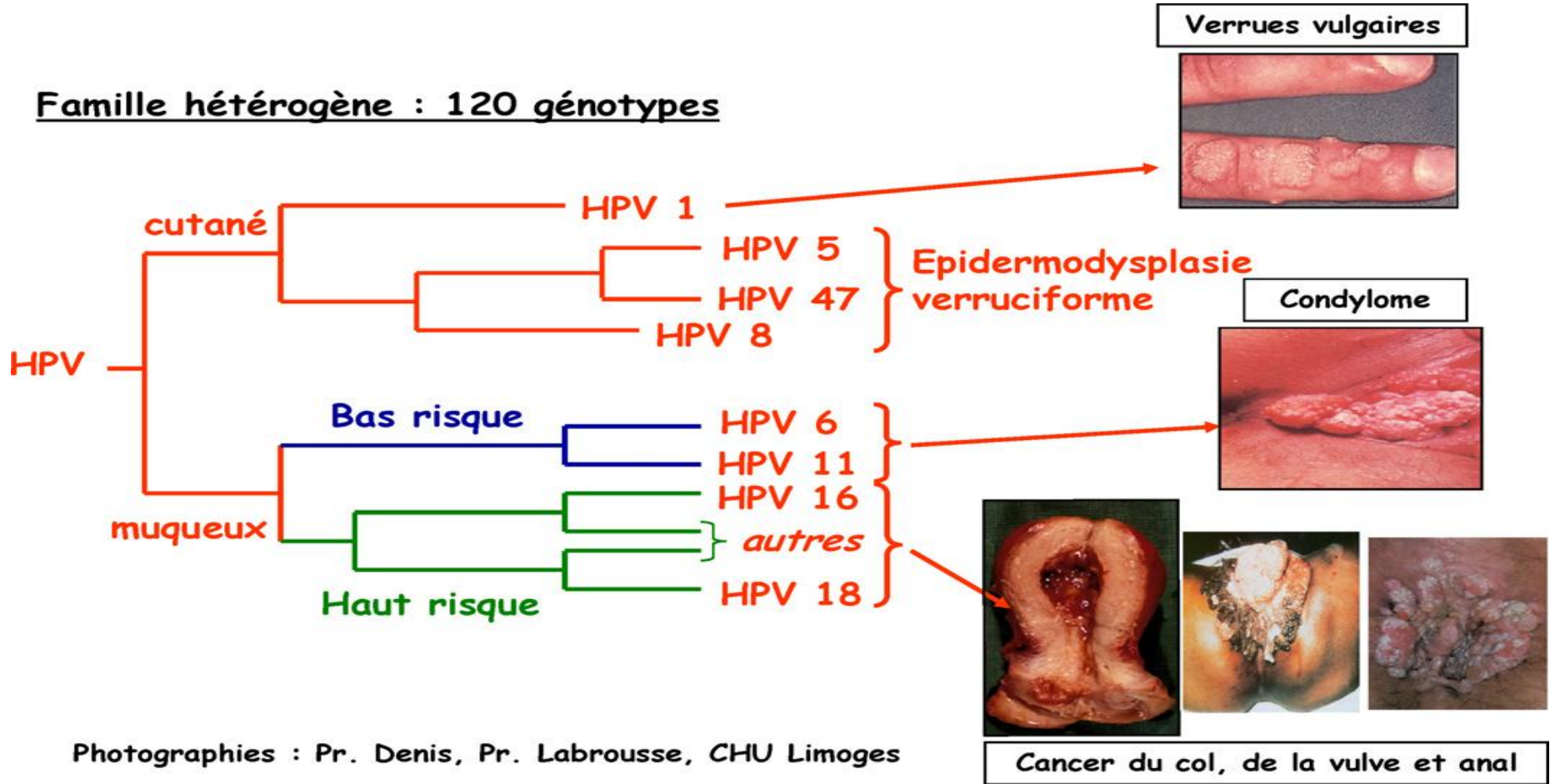
Famille : Papovaviridae

ADN double  
brin



# FACTEURS DE RISQUE

Famille hétérogène : 120 génotypes

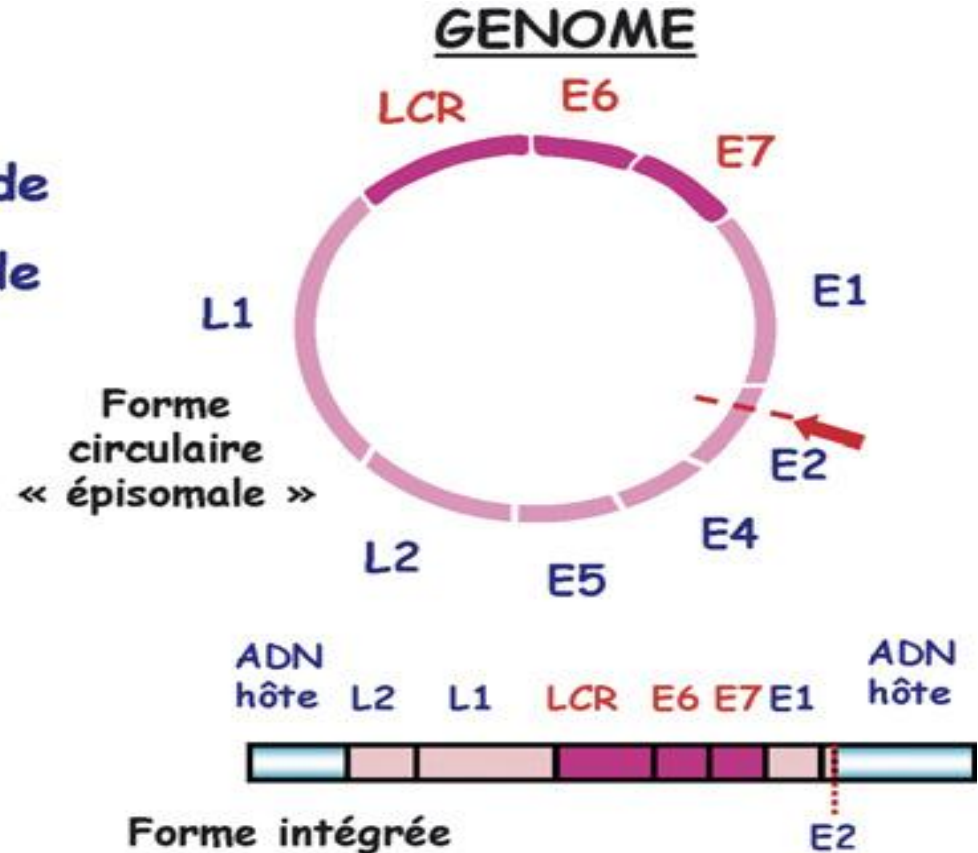


Photographies : Pr. Denis, Pr. Labrousse, CHU Limoges

# STRUCTURE DES PAPILOMAVIRUS

## FONCTION DES GENES

- **L1.** Protéine majeure capside
- **L2.** Protéine mineure capside
- E1. Réplication virale
- E2. Site d'intégration
- E3/4/5. Fonctions virales
- **E6.** Transformation (p53)
- **E7.** Transformation (Rb)
- LCR. Gènes régulateurs



Structure des Papillomavirus.

# HPV

## Transmission

**Horizontale: sexualité**

**Péno-vaginale+++  
condom faillible**

**Autres: orale, peno-  
anale, digitale,  
jouets sexuels**

**Abus sexuel**

**Non sexuée???:  
contact?, fomites?**

**Verticale: parents-  
enfants**

**Périnatale: ano  
génitale, papillomatose  
laryngée (problème  
des types discordants)**

**Abus sexuel**



# FACTEURS DE RISQUE

→ **Co-Facteurs chimiques: HAP**

✓ **Tabagisme actif et passif**

✓ **Fumées domestiques**

- **Cuisine: charbon et bois**
- **Gaz protégé**
- **Encens**

# FACTEURS DE RISQUE

→ Co-Facteurs infectieux

✓ **HIV**

- Fréquence et Progression CIN
- Définition SIDA (CDC 1993)
- Mauvais pronostic Cancer invasif

✓ **HSV**: controverses

✓ **Bilharziose** ?

# FACTEURS DE RISQUE

## → Co-Facteurs génétiques

✓ **p 53**

✓ **p 105 Rb**

✓ **HLA**

✓ C-myc

bcl-2

✓ EGFR

MMP2

✓ Activité télomérase

# FACTEURS DE RISQUE

→ Co-Facteurs nutritionnels,  
hormonaux et métaboliques

- ✓ **Vitamines: A, C**
- ✓ **Contraception orale?**
- ✓ **Thé vert ? Kinkeliba?**
- ✓ **Exercice Physique?**

# FACTEURS DE RISQUE

→ Co-Facteurs immunitaires

✓ **Post Greffe**

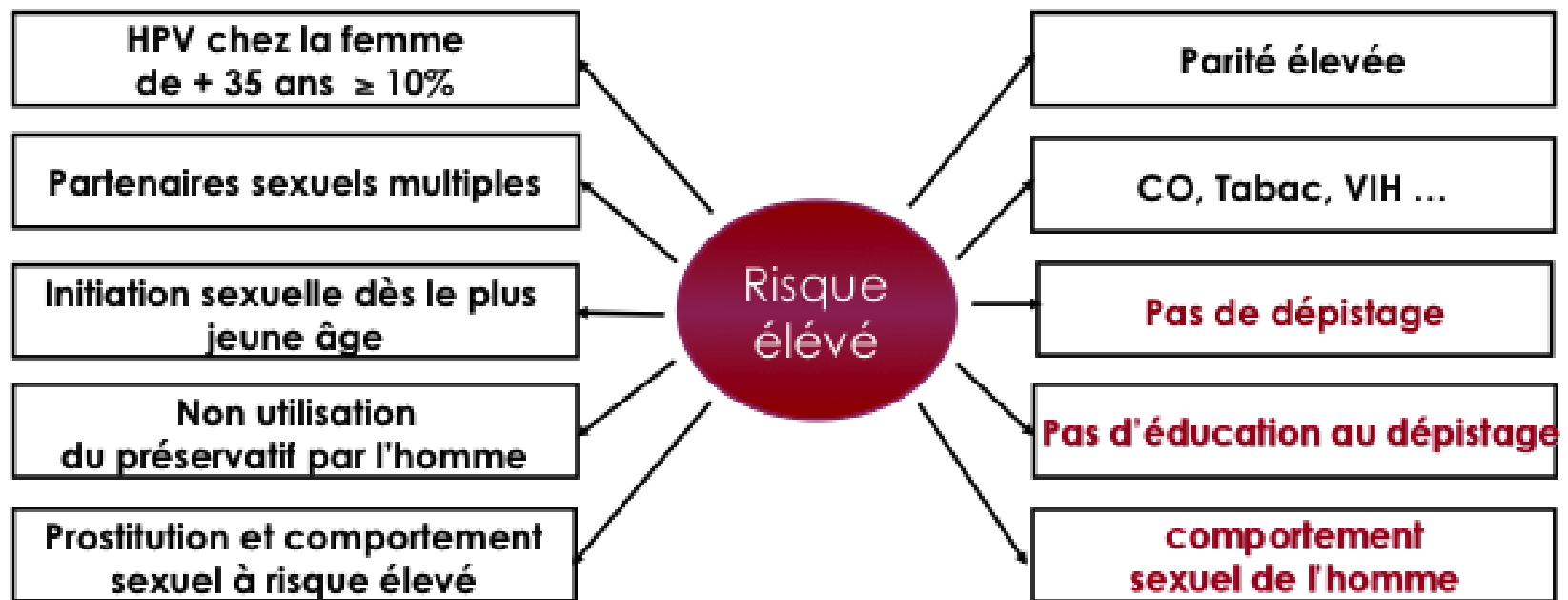
✓ **TTT immunosuppresseur**

✓ **HIV +**

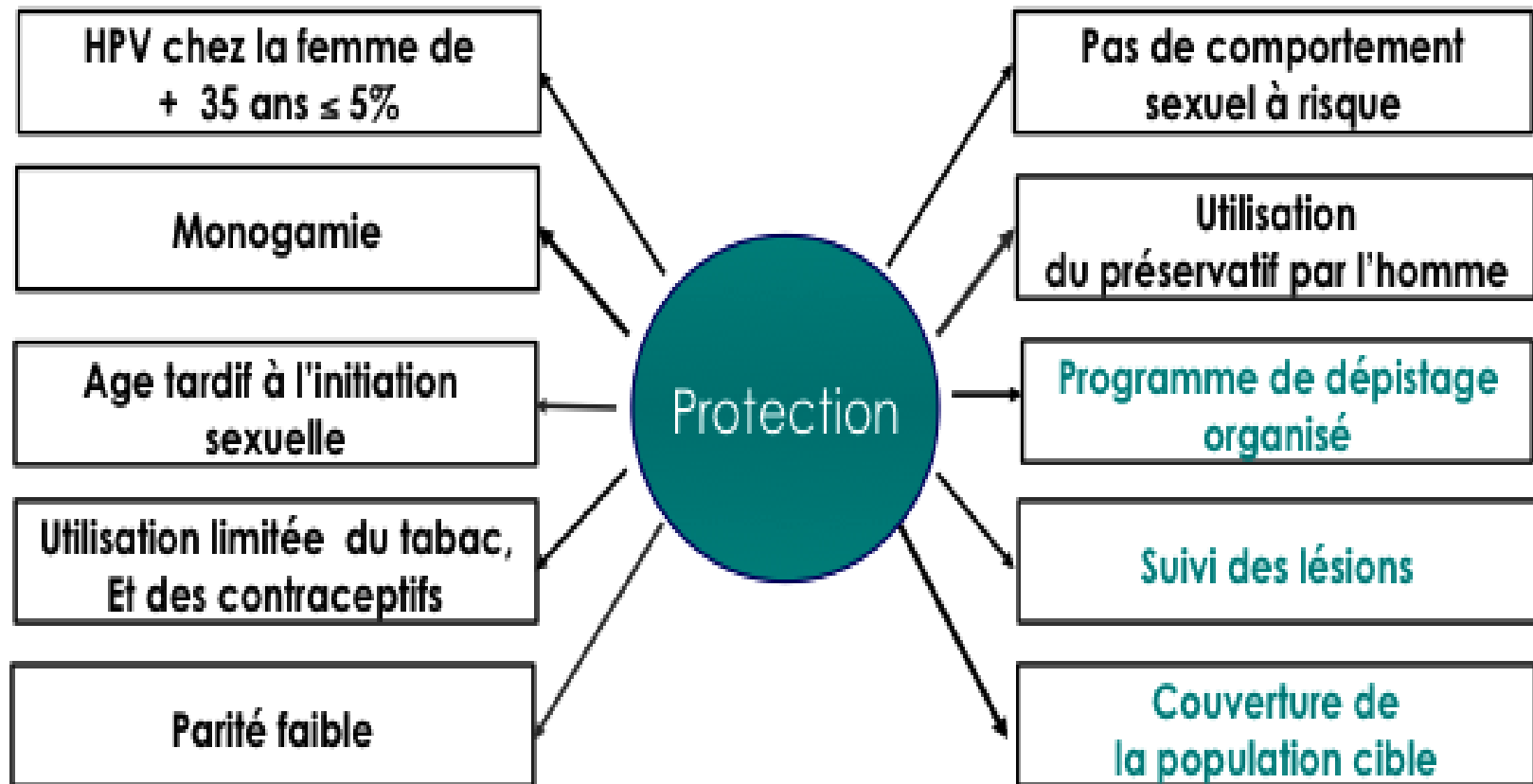
✓ **HLA**

# FACTEURS DE RISQUE

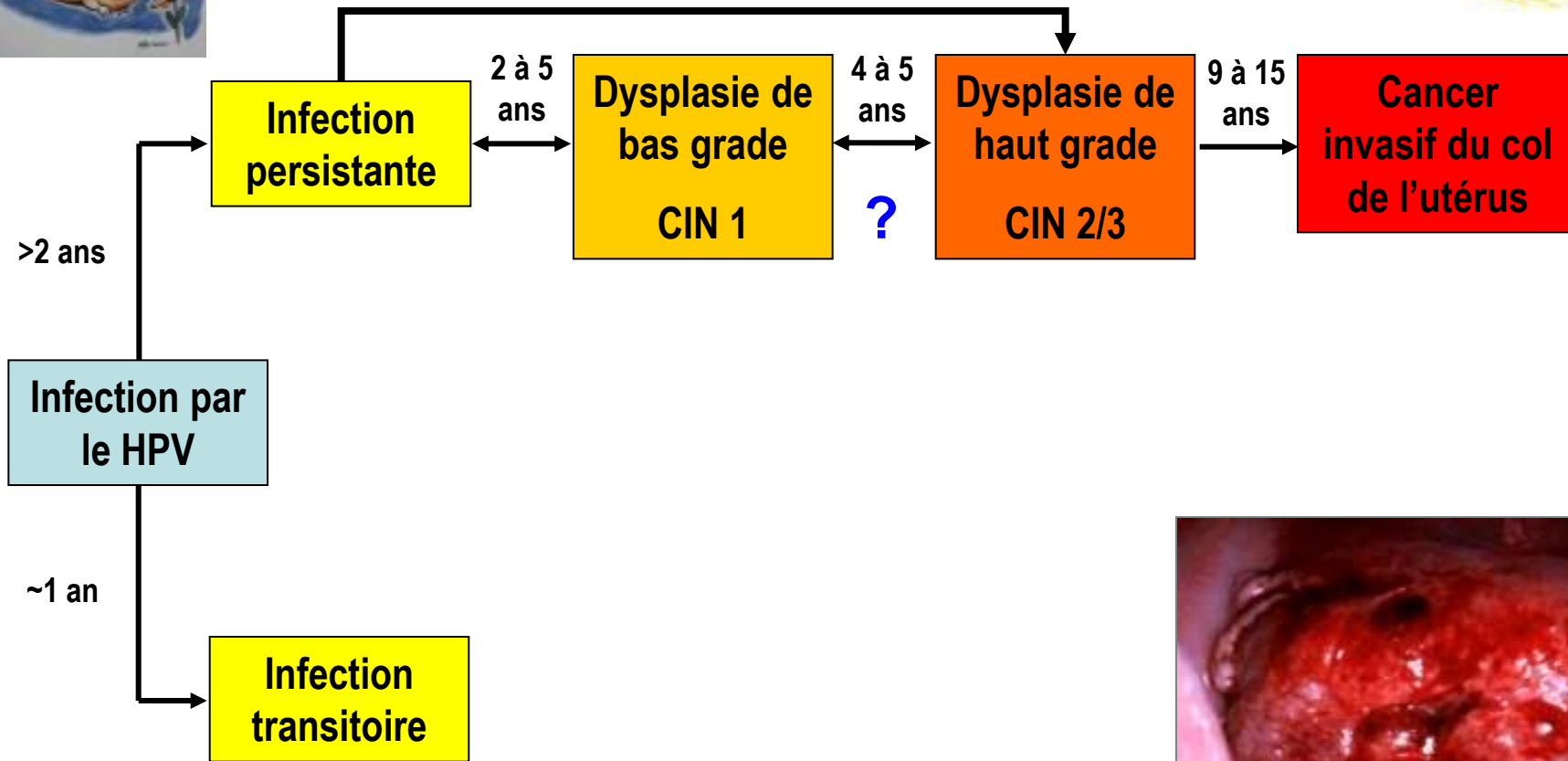
## Principaux facteurs déterminants de l'incidence du cancer du col sur la population



# Principaux facteurs déterminants de l'incidence du cancer du col sur la population



# Histoire naturelle ...

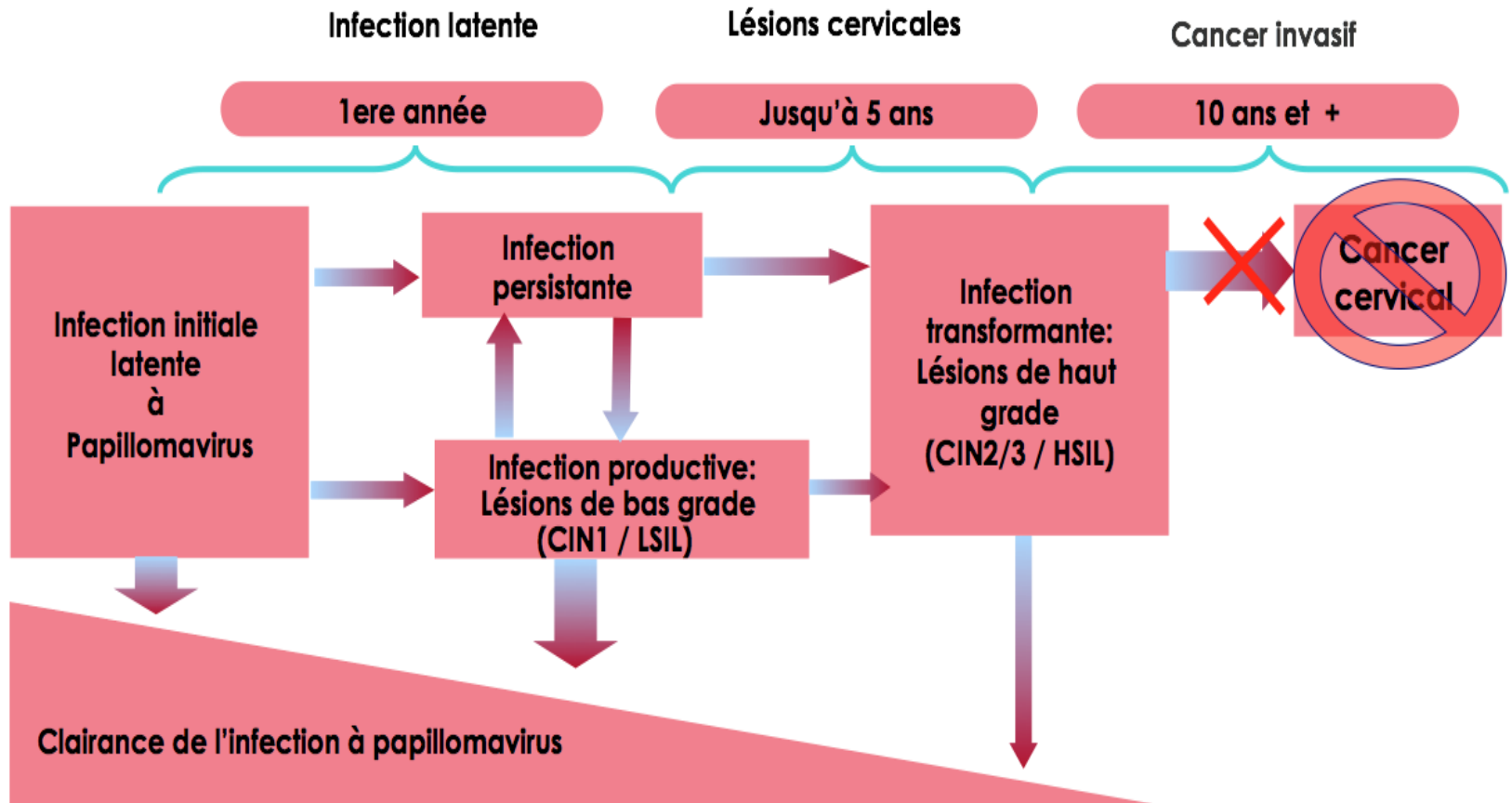


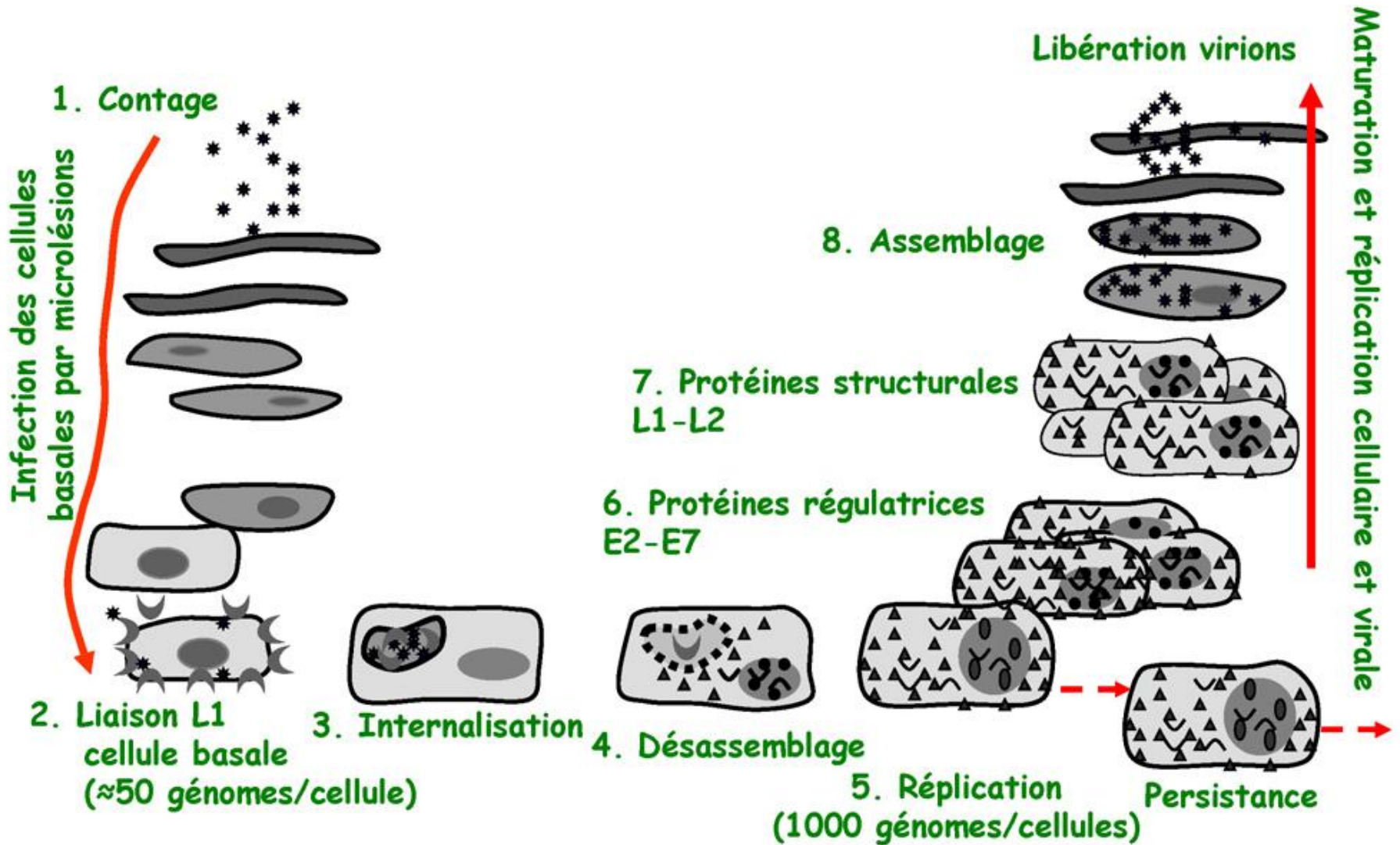
**80% des infections à Papillomavirus humains sont éliminées spontanément en un an environ**





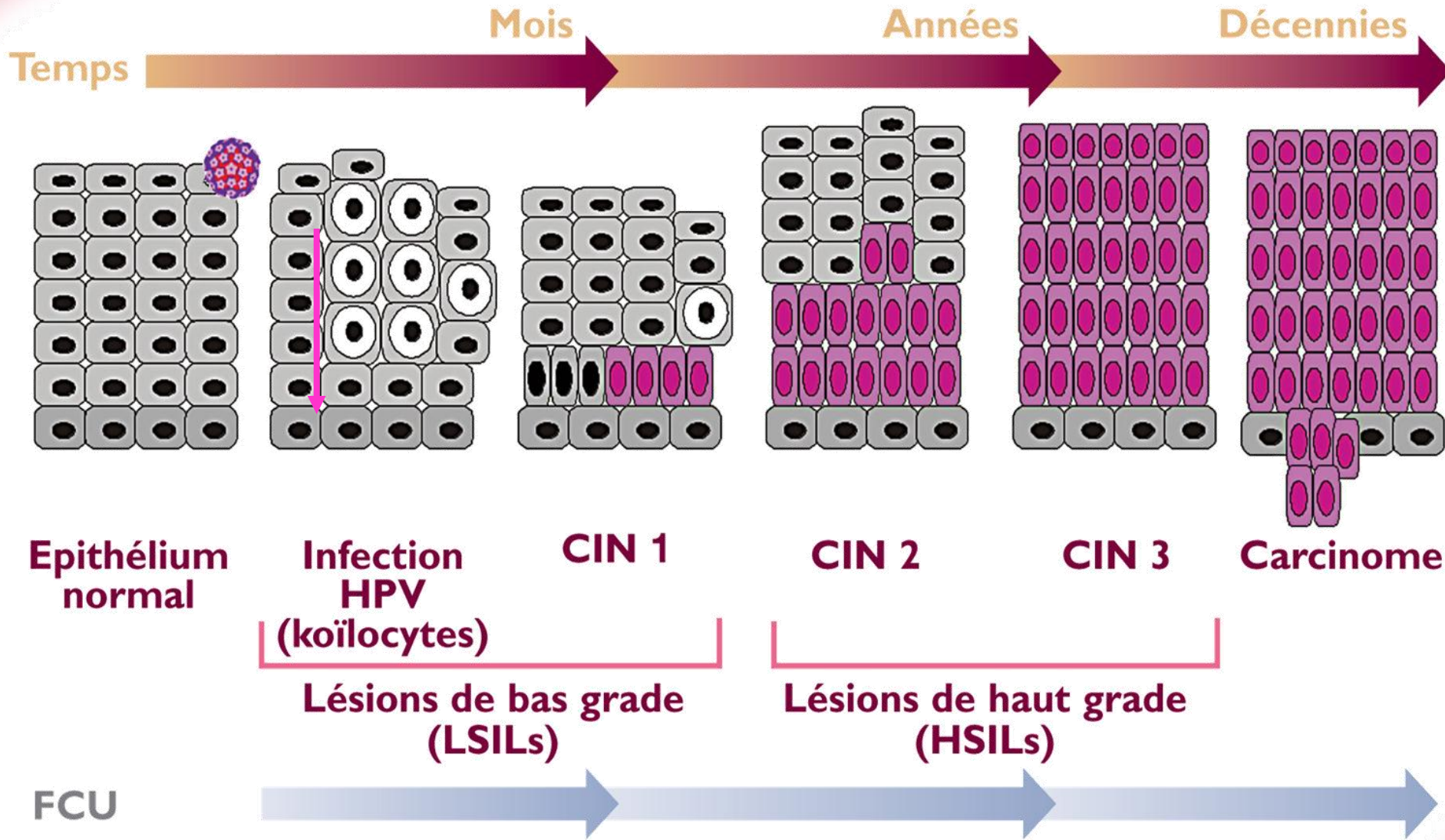
# Infection à HPV et lésions précancéreuses





## Cycle cellulaire des Papillomavirus..

# Lésions histologiques HPV induites



# ANATOMO-PATHOLOGIE

- Variétés histologiques
    - macro: CIS ou cancer invasif
    - micro: \*CIS
      - \*cancer invasif ( membrane basale)
      - \*\* microinvasif (< 5mm)
      - \*\* invasif (> 5mm) (métat, vx)
- carcinome épidermoïde (95%)

# EXTENSION-CLASSIFICATION

- Extension
  - voisinage: maladie loco-régionale
  - métastases rares sinon foie et poumons
- Classification de la FIGO

# Stade d'extension : FIGO

## Stade I

- IA1 < 3 mm profondeur
- IA2 3 à 5 mm de profondeur
- IB1 ≤ 4 cm de diamètre.
- IB2 > 4 cm de diamètre.

## Stade II

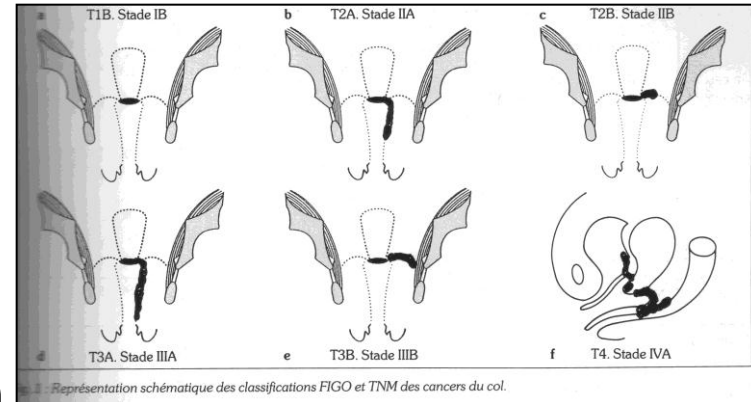
- IIA 2/3 supérieurs du vagin.
- IIB paramètre.

## Stade III

- IIIA 1/3 inférieur du vagin.
- IIIB jusqu'à la paroi pelvienne et/ou urétéro-hydronéphrose.

## Stade IV

- IVA muqueuse de la vessie / du rectum.
- IVB métastases à distance au-delà du petit bassin.



# CONCLUSION

**2000**

10 millions de nouveaux cancers

6,2 millions de décès

**2020**

15 millions de nouveaux cancers

**70% pvd**

9,7 millions de décès

# CONCLUSION

- « **YES, WE CAN . . .** »
- **SURTOUT NOUS DEVONS AGIR,  
ET TOUS ENSEMBLE**



# **DEPISTAGE DU CANCER DU COL**

Mamadou Lamine CISSE

CGO-Hôpital Le Dantec

Université Cheikh Anta Diop, Dakar

# PRINCIPES DU DEPISTAGE

Critères	Caractéristiques
Liés à la maladie	Maladie fréquente, grave Traitement efficace Histoire naturelle connue
Liés au test	Test facile à réaliser, rapide et peu onéreux Test sûr et acceptable Caractéristiques connues (sensibilité, spécificité, valeur prédictive)
Liés au système de santé	Suivi doit être assuré Traitement disponible Accès au traitement doit être garanti Population cible bien définie Responsabilité (organisation dépistage, gestion résultats) définie

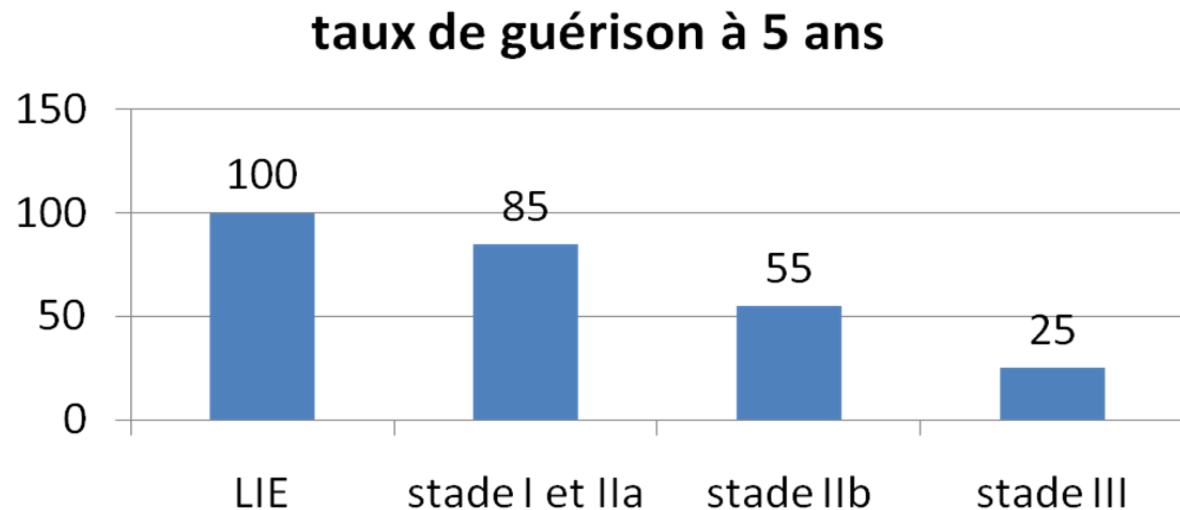
# PRINCIPES DU DEPISTAGE

- **Histoire naturelle du cancer du col**

- Évolution de 15 ans

- Régression spontanée des lésion intra-épithéliales :  
30 - 40%

- **Pronostic**



amener au thérapeute des patientes ayant une lésion encore intra épithéliale ou un cancer invasif débutant

# JUSTIFICATION

- Incidence du cancer du col élevé, voire en **augmentation** (Ouganda, Mali, Zimbabwe)
- Mortalité par cancer plus élevée que mortalité maternelle (Argentine, Afrique du Sud, Thaïlande)

# JUSTIFICATION

- 288 000 femmes meurent chaque année du cancer du col , dont **80%** environ dans les pays en voie de développement, où le *dépistage n'est pas pratiqué*
- Nette diminution dans les pays où le dépistage est organisé de façon systématique

# JUSTIFICATION

- **Efficacité du dépistage**
  - Programmes nationaux (1965-1982)
    - Finlande , Islande, Suède et Danemark (40%)
    - Norvège (5%)

# Résultats du dépistage dans les Pays Nordiques

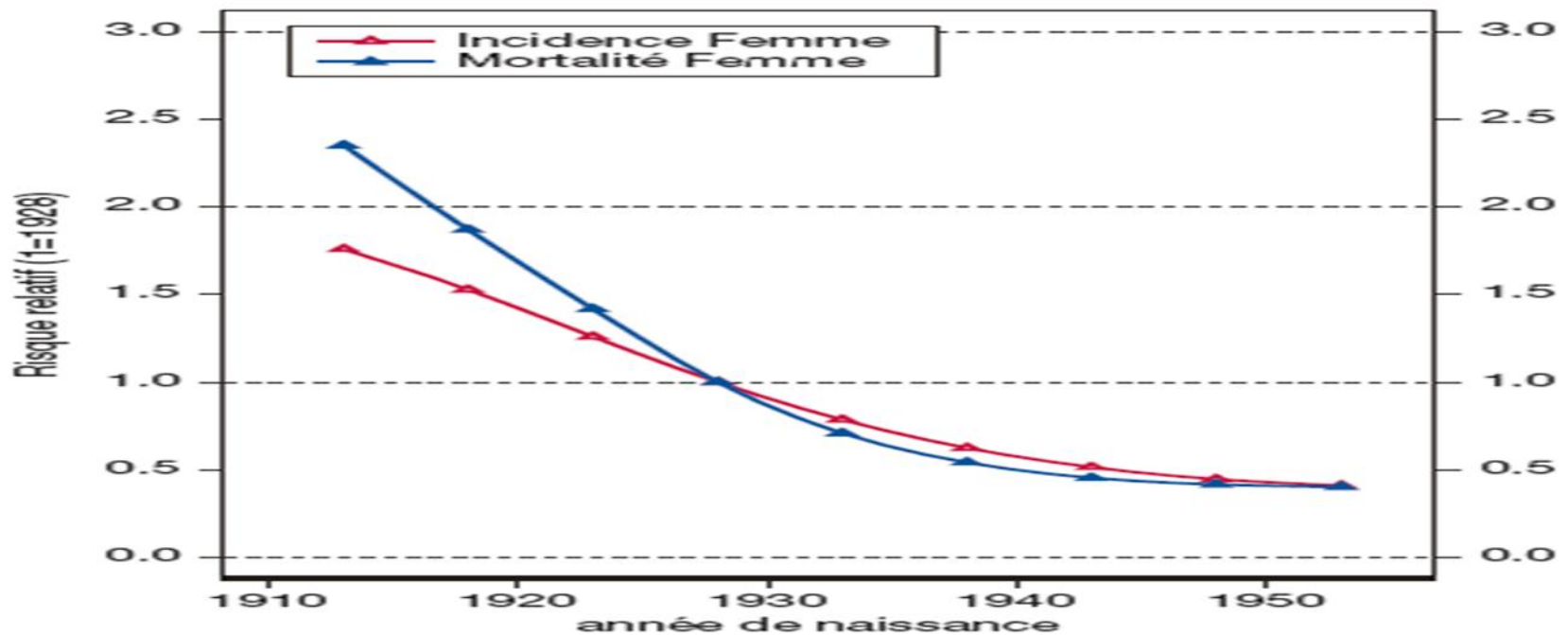
	Etendue du dépistage/population	Réduction de mortalité
Islande	100% 25- 69 ans	80%
Finlande	100% 30-55 ans	50%
Suède	100% 30-49 ans	34%
Danemark	40% 30-50 ans	25%

# JUSTIFICATION

- Royaume-Uni: dépistage organisé ==» diminution de 60% de décès (1987- 2000)
- USA : dépistage individuel (opportuniste) ==» réduction de 40% de décès depuis les années 1970
- En France, le dépistage systématique a permis de baisser l'incidence annuelle de 2,8% de 1978 à 2000



# Efficacité du dépistage



Évolution de la mortalité et de l'incidence du cancer du col de l'utérus entre les cohortes de 1910 et de 1950 en France

# Tests de dépistage

Cytologie conventionnelle

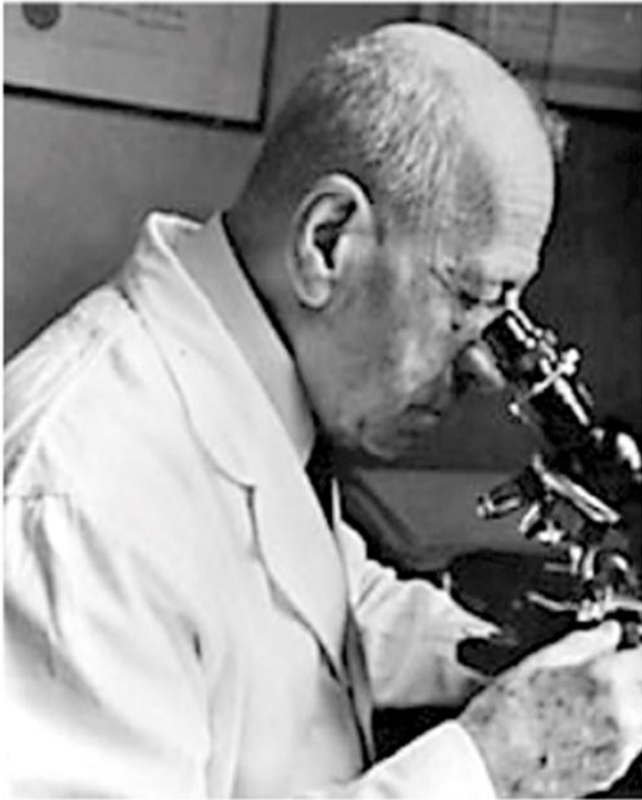
Cytologie en milieu liquide

Testing HPV

<<Downstaging >> : IVA/IVL

Colposcopie

# Frottis cervico-vaginal



Dr Papanicolaou  
(1883-1962)

# Cytologie conventionnelle

## Limites

sensibilité imparfaite

faible reproductibilité

Nécessité de faire un frottis régulièrement

Dans les pays développés / la couverture jamais totale

Dépistage difficile à implanter / pays ressources limitées

# Cytologie conventionnelle

Fahey et al. 1995	Méta-analyse 62 études	Sensibilité 58% Spécificité 68%
Nanda et al. 2000	Méta-analyse 94 études	Sensibilité 47% Spécificité 95%



Un dépistage tous les 3 à 5 ans chez les femmes de 30 à 60 ans au moyen d'un frottis de col classique réduit d'au moins 80% l'incidence du cancer du col

# Cytologie en milieu liquide

- Technique récente

- Avantages

  - Prélèvement optimisé

  - Fixation immédiate

  - Lecture (reduction frottis ininterprétables de 13,8%)

  - Conservation

  - Test HPV

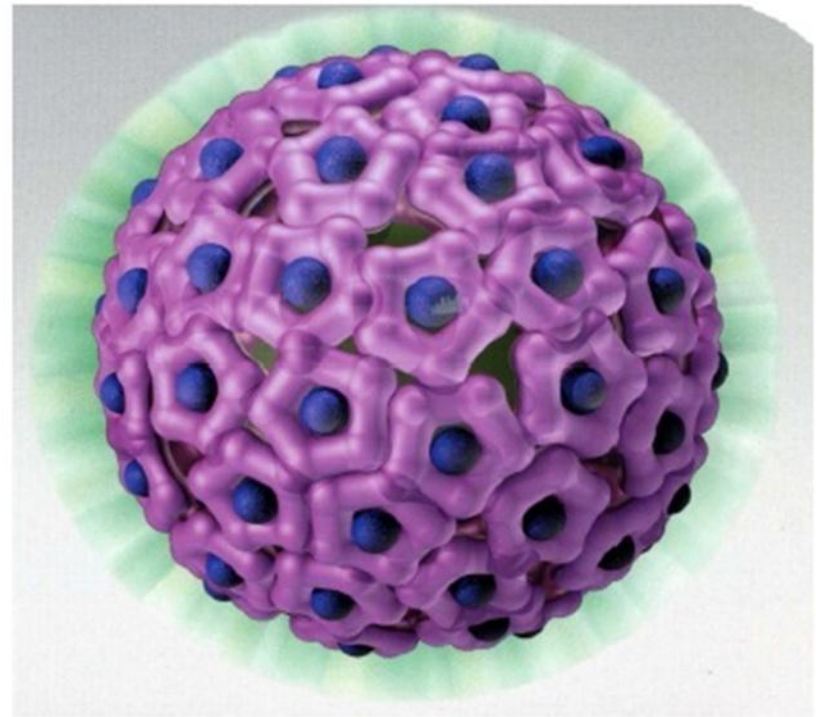
- Limites : Coût

# Testing HPV

Relation causale : HPV  $\Leftrightarrow$  cancer



Zur Hausen



# Testing HPV

## Les HPV : histoire naturelle

### Infection à HPV

Clairance virale  
80%

#### Régression

La clairance virale précède la guérison histologique (2)



#### Guérison des lésions

Persistance virale  
20%

#### Persistance Virale à HPV HR

Évolution vers les lésions pré-cancéreuses

#### Cancer invasif

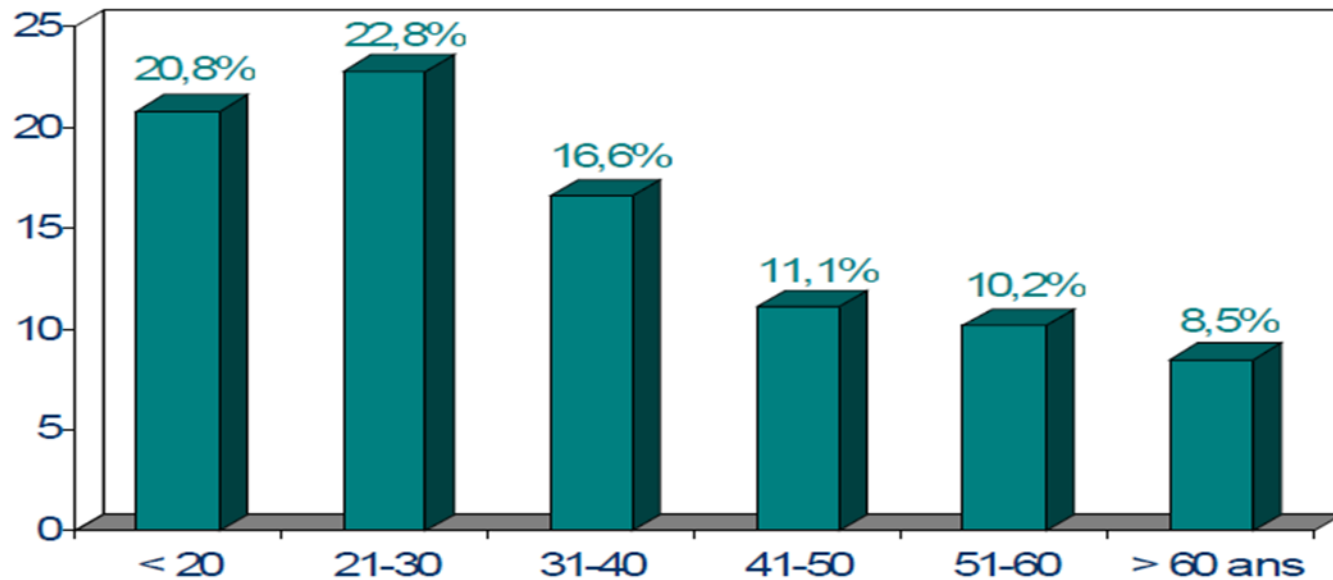
#### Co-facteurs

Les facteurs liés au virus  
Génotype viral  
Charge virale (2)  
Intégration du génome viral au voisinage de gène proto-oncogène ou anti-oncogène  
Les facteurs liés à l'hôte  
Nombre de partenaires  
Infections  
carences alimentaires  
Persistance des HPV HR (2-3)  
Facteur génétique (système HLA)  
Système immunitaire  
Les facteurs environnementaux  
Tabac  
Parité  
Nutrition  
Contraception orale, facteurs hormonaux



# Testing HPV

Prévalence infection HPV HR selon âge  
(10 359 femmes de 15 à 72 ans-Reims)



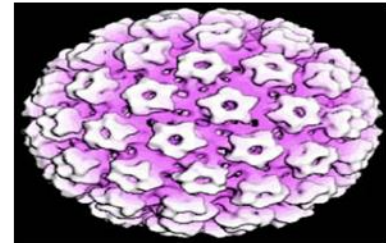
# Testing HPV

Détection du génome de 13 types d' HPV oncogènes dits hauts risque **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59**

Technique de biologie moléculaire par amplification du signal  
Caractéristiques :

sensibilité élevée : gain de 25-35% quel que soit l'âge  
spécificité moindre

Testing HPV reproductible - contrôle qualité  
VPN proche de 100%



# Testing HPV

## Inconvénients

**cout**

**spécificité faible** : taux de faux positifs = 15%

**Incidence élevée de l' infection 15% environ**

35 % des femmes < 30 ans

10% des femmes > 30 ans

**Taux de progression faible**

8 à 13 % des infections HPV se transforme en CIN

Durée d' infection : 8 à 12 mois << Grippe sexuelle >>

Disparition de 90% à 2 ans

**C' est la persistance de l' infection qui importe ( RR × 116 )**

# Testing HPV

## En dépistage primaire

American Cancer Guidelines (2002)

Consensus d' experts (2004)

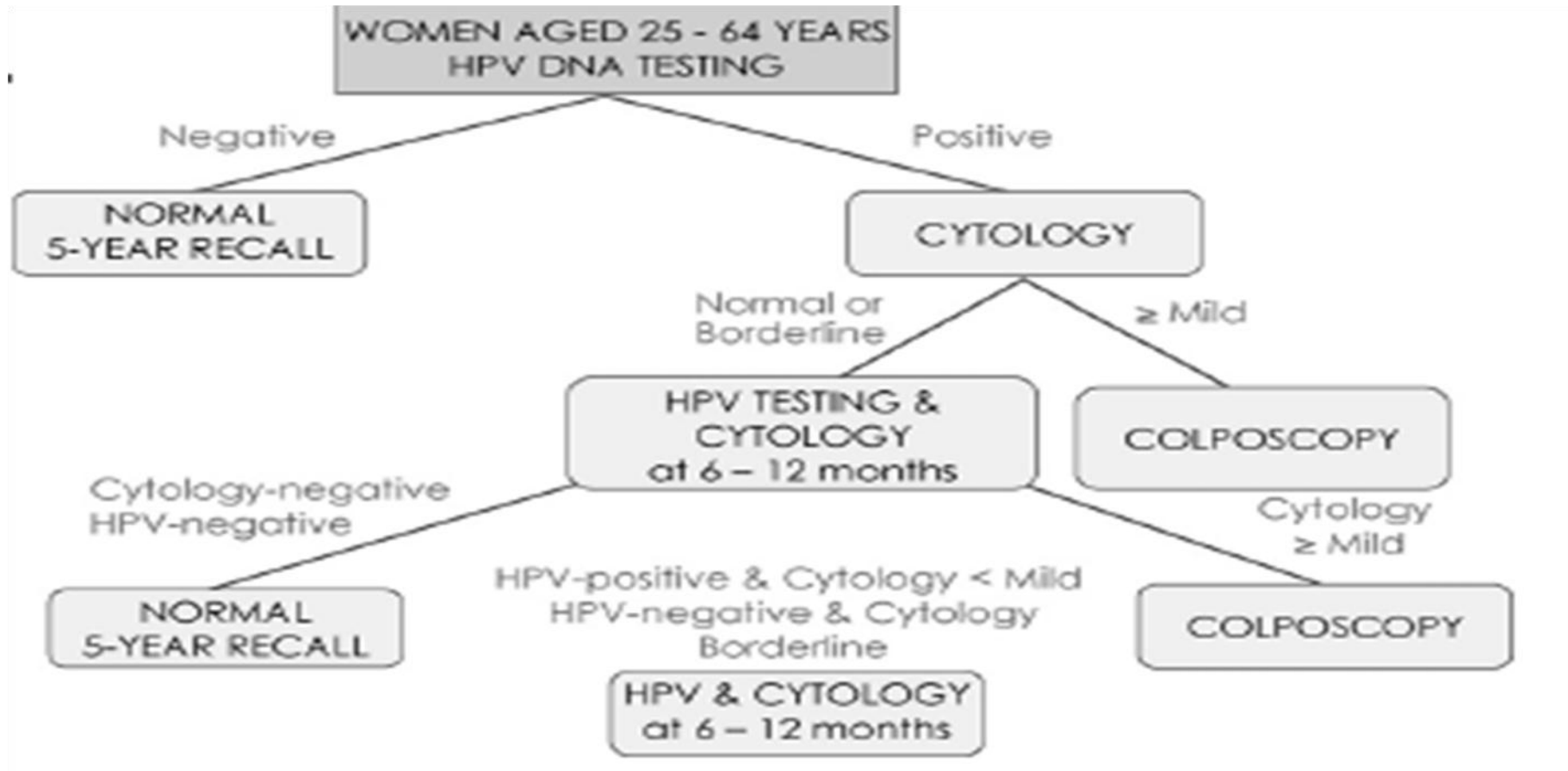
American Collège of Obstétric and Gynécology (2003)

Eurogin (2003)

femmes  $\geq$  30 ans

Intervalle de 3 ans

# Stratégie de screening avec test HPV en première intention



*Cuzick et al, Vaccine 2008, 265: k29-41*

# Testing HPV

## Recommandations américaines

A partir de 21 ans (ou 3 ans après les premiers rapports)  
jusqu'à 70 ans (si normal dans les 10 ans précédents)

Frottis conventionnel tous les ans ou

Frottis liquide tous les 2 ans ou

Frottis liquide + test HPV tous les 3 ans (>30 ans)

cancer J Clin 2002, 52: 342-362

# Testing HPV

En dépistage secondaire

Frottis ASCUS

Suivi-post thérapeutique

ANAES 2002

ACOG Practice Bulletin. Obst Gynecology 2003

RPC CNGOF 2007



# IVA/IVL

- Examen au spéculum vaginal + colorants sur le col utérin ( acide acétique et lugol )
- Examen visuel du col à l'œil nu, pour identifier les modifications de couleur sur le col.
- Déterminer si le résultat du test est **positif** ou **négatif** pour des lésions précancéreuses possibles ou pour un cancer



# Résultats IVA

Test IVA

Résultats cliniques

**Test négatif IVA/IVL**

Pas de lésions acidophiles ou légèrement acidophiles, polype, cervicite, inflammation, kystes de Naboth

**Test positif**

Zones blanches (blanc opaque/terne ou blanc d'huître) précises, distinctes, bien définies, denses avec ou sans marges vers la zone de jonction pavimento-cylindrique, leucoplasie et verrues

**Suspicion de cancer**

Lésions ulcérées visibles, excroissances, saignant ou suintant au toucher

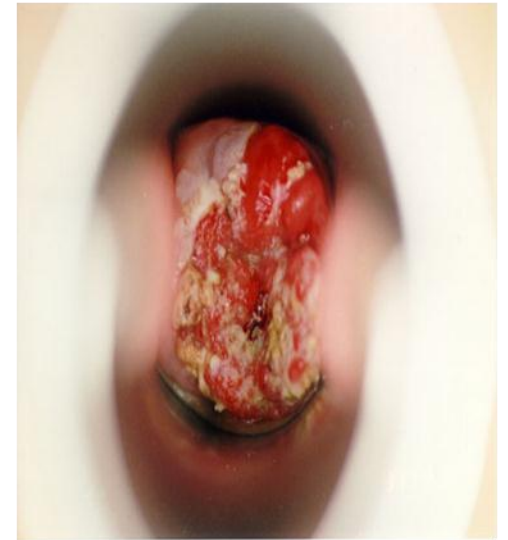
# Résultats IVA



Négatif



Positif



**Suspicion  
cancer**

Photo source: JHPIEGO

# Résultats IVL

Catégorie IVL	Résultats cliniques
Test négatif	<p>Un aspect en <b>peau de léopard</b> associé à l'infection à T. vaginalis</p> <p>Zones iodo-négatives (<b>grain de poivre</b>), dans l'épithélium pavimenteux, <b>loin de la jonction pavimento-cylindrique</b></p> <p>Lésions <b>satellites</b> iodo-négatives, minces, jaunes, aux marges digitiformes ou anguleuses, semblables à des <b>régions géographiques</b>, éloignées de la jonction pavimento-cylindrique</p>
Test positif	<p>Zones <b>bien définies, jaune brillant</b>, ne prenant pas l'iode, touchant la <b>jonction pavimento-cylindrique (JPC)</b> ou <b>proche de l'orifice</b> si la JPC n'est pas visible</p>

# Combinaison des tests

- Cytologie et test HPV

- *Wright (2004)*: Sens. 94%

- Cytologie et IVA/IVL

- *Shastri (2005)*: Sens. 57,4% ==» 83,3% (IVA)

- ==» 88,9% (IVL)

# Colposcopie: indications

Col ou vagin cliniquement anormal ;

Frottis anormal

anomalies cellules malpighiennes

anomalies des cellules glandulaires

lésions à HPV

# Colposcopie: résultats

Terminologie société Française de  
Colposcopie et de Pathologie Cervico-  
Vaginale

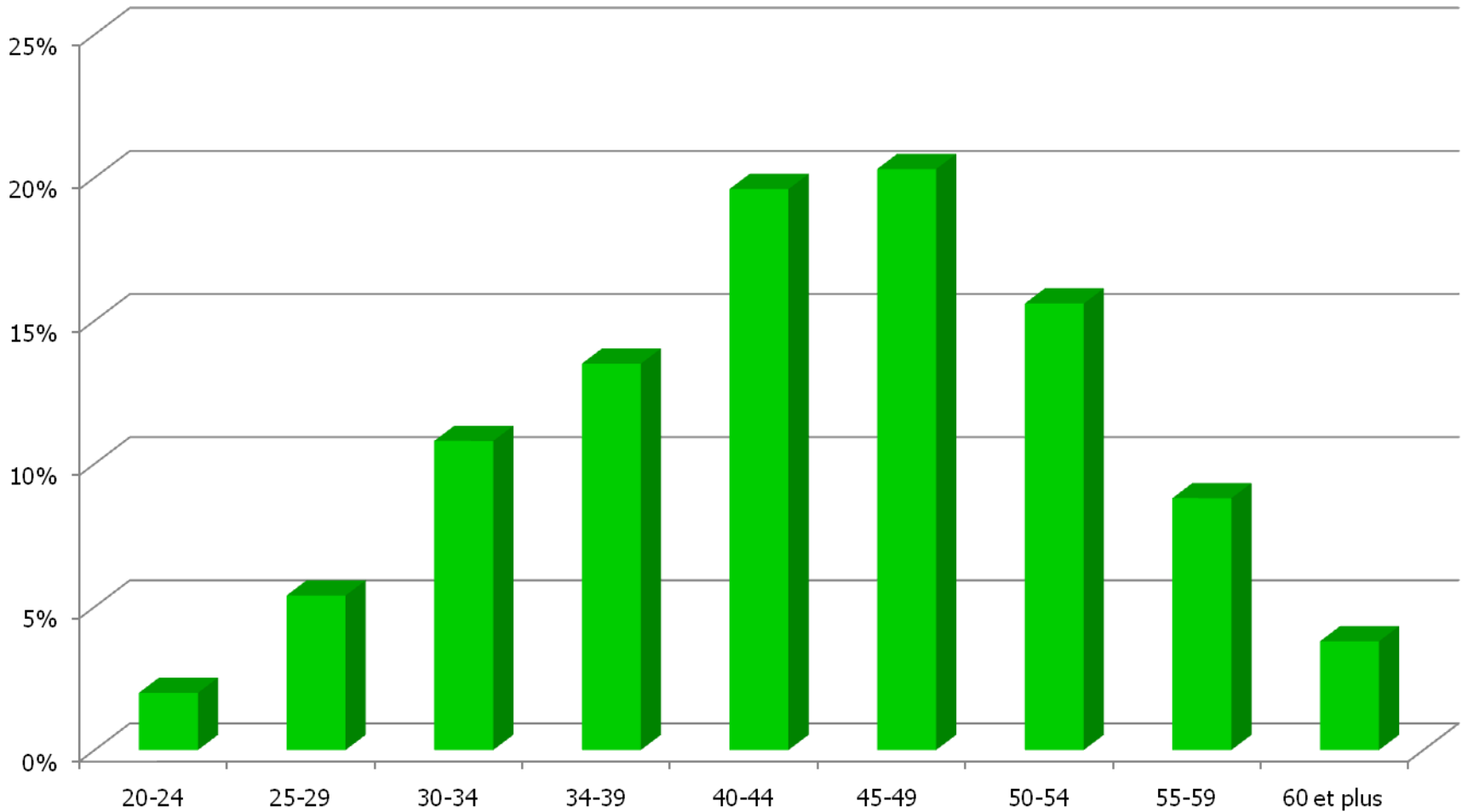
# Notre étude: patientes et méthodes

## Type d'étude

étude rétrospective, prospective,  
descriptive et analytique

28 Décembre 2005 au 01 Avril 2010

# Notre étude: résultats



Age moyen: 43,6 ans (20-78)



# Notre étude: résultats

## Performance diagnostique colposcopie

Sensibilité = 91,3 %

Spécificité = 44,7 %

Valeur prédictive positive = 16 %

Valeur prédictive négative = 97,8 %

# AFRIQUE / IVA-IVL «Screen and treat»

Rationnel

FCV peu accessible

IVA IVL faisable par paramédicaux en  
une visite = moins «de perdus de vue»

Peu de moyens

# AFRIQUE

## Caractéristiques des tests de dépistage

Source: Sankaranarayan et al. Int J Obstet Gynaecol, 2005.

Caractéristiques	Cytologie conventionnelle	HPV DNA tests	Inspection visuelle	
			VIA	VILI
Sensibilité	47-62%	66-100%	67-79%	78-98%
Spécificité	60-95%	62-96%	49-86%	73-91%
Nombre de visites requis pour le dépistage et le traitement	2 visites ou plus	2 visites ou plus	"visite unique" or "voir et traiter"	

# AFRIQUE

## PERFORMANCE DE L'IVA ET DE L'IVL DANS LA DETECTION DES NEOPLASIES CERVICALES EN AFRIQUE

Etudes	IVA				IVL			
	Sensibilité		Spécificité		Sensibilité		Spécificité	
	Valeur	95%IC	Valeur	95%IC	Valeur	95%IC	Valeur	95%IC
Burkina Fasso	93.9	79.8-99.3	74.2	72.2-76.1	97.0	84.2-99.9	73.1	71.1-75.0
Congo	80.0	75.5-84.0	76.6	75.5-77.6	95.5	92.9-97.4	88.9	88.1-89.7
Guinée	90.3	81.0-96.0	93.2	92.6-93.8	94.4	86.4-98.5	89.8	89.0-90.4
Mali	70.0	60.0-78.8	90.7	89.9-91.5	97.0	91.5-99.4	89.3	88.4-90.1
Niger	60.0	26.2-87.8	93.8	92.6-94.9	90.0	55.5-99.8	91.3	90.0-92.6

# AFRIQUE / IVA-IVL «Screen and treat»

## **Points forts**

Simple, facile à  
apprendre  
Faibles couts  
Accessible à tous les  
acteurs de santé  
Résultats immédiats  
Une seule visite  
Peut être intégrée aux  
SSP

## **Points faibles**

Spécificité modérée  
Sur-traitement?  
Assurance  
qualité?  
Ménopause?  
Opérateur dépendant

# AFRIQUE

/ IVA-IVL «Screen and treat»

## Prise en charge des lésions pré-cancéreuses

- Traitement efficace des femmes dépistées
- Limites de l'approche classique
  - Perdues de vues
  - Coût – efficacité
- Association ***test + offre immédiate de soins***
  - IVA/IVL + cryothérapie ou résection à l'anse

# Prise en charge des lésions pré-cancéreuses

- ***Sue Goldic et al. (2001)*** : coût-efficacité IVA/HPV/Cytol.
  - IVA ==» réduction incidence du cancer de 26 à 32%  
coûts < 50 USD par année de vie sauvée
- ***Sue Goldic et al. (2004)***
  - Dépistage unique entre 35 et 40 ans (IVA ou HPV) + cryothérapie ==» réduction du risque de 25-35%
- ***Mandelblatt et al. (2002)*** : dépistage tous les 5 ans ==» réduction
  - 11% si cytologie
  - 20% si HPV
  - 31% si méthodes visuelles

# CONCLUSION

- « YES, WE CAN ... »
- SI NOUS AGISSONS