

## LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES DU CANCER DU COL UTÉRIN À POINTE-NOIRE: ANALYSE DE SITUATION

D. MOUKASSA, A. N'GOLET, L. G. LINGOUALA, M. L. EOUANI, J. B. SAMBA, J. V. MAMBOU,  
S. OMPALIGOLI, L. F. MOUKENGUE, E. TATY-PAMBOU

*Med Trop* 2007 ; 67 : 57-60

**RÉSUMÉ** • L'objectif de cette étude était de déterminer le profil cytologique et analyser les facteurs de risque des lésions intra-épithéliales précurseurs du cancer du col de l'utérus dans la communauté urbaine de Pointe Noire, ville portuaire et industrielle située au Sud-Ouest du Congo, Brazzaville. Une étude transversale a été menée sur une période de 18 mois (janvier 2003 - juillet 2004) au Centre d'Etudes pathologiques humaine et animale (CEPHA) de l'Hôpital général Adolphe Sice de Pointe-Noire. Elle a permis de colliger 1347 dossiers de femmes ayant bénéficié d'un frottis cervico-vaginal. L'examen était réalisé soit à la demande de la patiente (dépistage volontaire), soit à la demande d'un agent de santé (médecin, sage femme ou infirmier) à la suite d'un quelconque problème gynécologique. La fréquence relative des lésions intraépithéliales a été estimée à 15,36 % dont 9,17 % des lésions intraépithéliales de faible grade (LIE fg) et 6,19 % des lésions intraépithéliales de haut grade (LIE hg). La moyenne d'âge des LIE de haut grade est de 42,25 ans, avec des extrêmes allant de 17 ans à 61 ans. La précocité des rapports sexuels est mise en exergue ; en effet, l'âge moyen des premiers rapports sexuels est de  $15 \pm 1,8$  ans avec près des 2/3 des femmes présentant une LIE de haut grade ayant eu leurs premiers rapports sexuels entre 12 et 17 ans, soit 68,42 %. L'étude de l'écart « âge réel (au moment du prélèvement) - âge des premiers rapports sexuels » montre que le groupe des femmes présentant une LIE a un écart d'au moins 20 ans. Ce délai est compatible avec une durée d'interaction suffisante entre HPV et cellules épithéliales pour induire les lésions intraépithéliales précurseurs du développement du cancer du col de l'utérus. Par ailleurs, l'analyse comparée du nombre de partenaires entre le groupe des femmes ayant un frottis normal et le groupe « LIE de haut grade » montre une nette prédominance du nombre moyen de partenaires dans ce dernier groupe, soit  $2 \pm 1,2$  versus  $5 \pm 1,8$  ( $p < 0,05$ ). Les LIE sont prédominantes chez les femmes multigestes, représentant 75,39 %, avec une moyenne de 6,21 pour les LIE de haut grade. Cette étude préliminaire permet de poser les bases factuelles en rapport avec les données épidémiologiques de ces lésions précurseurs du cancer du col de l'utérus dans le département du Kouilou au Congo-Brazzaville. Elles serviront de repère et d'orientation pour les campagnes de dépistage précoce du cancer du col de l'utérus à mettre en route.

**MOTS-CLÉS** • Lésions précancéreuses - Cancer - Col de l'utérus - Cytologie conventionnelle - Pointe-Noire - Congo.

### ?)PRECANCEROUS LESIONS OF THE UTERINE CERVIX IN POINTE-NOIRE, CONGO

**ABSTRACT** • The purpose of this study was to determine the cytological profile and risk factors for intraepithelial precancerous lesions of the uterine cervix in an urban community of Pointe-Noire, an industrialized seaport located in the southeast region of Congo-Brazzaville. A transverse study was carried out over a period of 18 months (January 2003 to July 2004) in the Center for the Study of Human and Animal Diseases (CSHAD) at the General Adolphe Sie Hospital in Pointe-Noire. A total of 1347 files of women benefiting from cervico-vaginal smears were included in the study. Testing was undertaken either at the request of the patient (voluntary screening) or at the request of a health care provider (physician, midwife or nurse) in relation with various gynecological problems. The relative frequency of intraepithelial lesions was estimated to be 15.36% including 9.17% of low-grade intraepithelial lesions (lg IEL) and 6.19% of high-grade intraepithelial lesions (hg IEL). The mean age of patients with hg IEL was 42.25 years (range, 12 to 17). Study of the interval between actual age at the time of sample collection and age of first sexual relations showed that women presenting IEL had an interval of at least 20 years. This interval probably corresponds to the time necessary for the interaction between human papillomavirus (HPV) and epithelial cells of the uterine cervix to induce intraepithelial lesions that lead to development of cancer of the uterine cervix. Comparative analysis of the number of sexual partners between the group of women with normal smears and the group with smears showing hg IEL indicated a clear predominance of the mean number of partners in the latter group, i.e.,  $2 \pm 1,2$  versus  $5 \pm 1,8$  ( $p < 0.05$ ). Most IEL were observed in multigestational women who accounted for 75.39% with a mean of 6.21 for hg IEL. This preliminary study provides a sound factual basis in terms of epidemiological data on these precancerous lesions of the uterine cervix in the Kouilou department of Congo-Brazzaville. These data will serve as benchmarks and guidance for forthcoming screening campaigns for early detection of uterine cervix cancer.

- Travail du Laboratoire de pathologie, Centre hospitalier F. Quesnay, Mantes la Jolie, France et du Laboratoire d'anatomie pathologique - CEPHA-HGAS, Pointe Noire, Congo (D.M., Médecin anatomopathologiste), du Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques (A.N'G., Professeur Agrégé, Maître des conférences en Anatomie Pathologique, Chef de service d'anatomie pathologique) CHU, Brazzaville, Congo, du Département de gynécologie et obstétrique, HGAS (L.G.L., Gynécologue-obstétricien, Chef de service de gynécologie et obstétrique ; M.L.E., Gynécologue - Obstétricien ; J.B.S., J.V.M., Médecins assistants ; S.O., L.F.M., E.T.P., Gynécologues-obstétriciens) Pointe Noire, Congo
- Correspondance : D. MOUKASSA, Service de pathologie, Centre hospitalier F. Quesnay, Bd Sully, 78201 Mantes la Jolie • Fax : 01 34 97 42 53.
- Courriel : d.moukassa@ch-mantes-la-jolie.fr
- Article reçu le 4/04/2006, définitivement accepté le 16/01/2007.

Le cancer du col de l'utérus constitue un vrai problème de santé publique dans le monde, notamment dans les pays à ressources limitées en Afrique subsaharienne, en Amérique latine, en Asie du Sud. A l'échelle mondiale, le cancer du col de l'utérus tue chaque année environ 200 000 à 250 000 femmes dont plus de 80 % vivraient dans les pays en développement (1).

Les lésions précancéreuses de l'épithélium cervical sont à la base du développement de ce cancer ; elles sont potentialisées par l'implication des souches virales oncogènes du groupe Human Papilloma Virus (HPV). Celles-ci sont faci-

lement décelables par le dépistage cytologique et une prise en charge précoce permet d'éviter l'évolution vers un processus néoplasique malin. Leur fréquence relative dans la population générale des femmes en période d'activité génitale est souvent difficile à établir.

Au Congo-Brazzaville, une étude hospitalière rapportée par N'Golet *et Coll*, avait permis de constituer une base factuelle permettant de cibler les femmes à haut risque et de cerner les caractéristiques épidémiologiques de ces lésions précurseurs du cancer du col de l'utérus représentant 6,48 % de la population étudiée (2). D'autres travaux menés par Gombé-M'balawa et l'équipe du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de Lyon (cité par Parkin *et Coll*) (1), toujours dans la communauté urbaine de Brazzaville, centrés sur la corrélation colposcopie - cytologie et/ou histologie, ont permis de conforter le rôle de l'inspection visuelle avec de l'acide acétique (IVA) dans le dépistage précoce des LIE de haut grade. En revanche, dans les autres départements du Congo-Brazzaville, notamment dans les départements situés au Sud-Ouest du pays, où la ville de Pointe-Noire est implantée, les données sur le cancer du col de l'utérus n'étaient plus actualisées depuis environ trente ans. Les premières études réalisées sur la morbidité et la mortalité liées au cancer dans ce département, remontent aux travaux de Reymondon *et Coll*, publiés en 1967 et réalisés dans le service de médecine de l'hôpital général Adolphe Sice de Pointe-Noire. Le cancer du col de l'utérus occupait déjà à cette époque le premier rang des cancers développés chez la femme dans ce département (3).

L'espoir suscité récemment par la mise en route d'un vaccin anti-HPV oncogène 16 et 18, ne sera réel dans les pays sous développés que si le problème des groupes à haut risque est maîtrisé à travers des études épidémiologiques à grande échelle et surtout si les données fondamentales et moléculaires sur les souches virales sont connues.

Ainsi, notre étude qui a été réalisée dans la communauté urbaine de Pointe-Noire, avait pour but de rechercher les déterminants épidémiologiques et les facteurs de risque liés aux lésions intra-épithéliales précurseurs du cancer du col de l'utérus dans cette zone géographique ayant des traits caractéristiques suivants : ville maritime à haute densité touristique et à haute activité industrielle et économique dans un pays sous-développé.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Une étude transversale a été menée sur une période de 18 mois (janvier 2003 - juillet 2004) au Centre d'études pathologiques humaine et animale (CEPHA) de l'Hôpital Général Adolphe SICE de Pointe-Noire. Elle a permis de colliger 1 503 dossiers de femmes ayant bénéficié d'un frottis cervico-vaginal. L'examen était réalisé soit à la demande de la patiente (acte volontaire), soit par un agent de la santé (médecin, sage femme ou infirmier) à la suite d'un problème gynécologique quelconque : symptômes divers (saignements, leucorrhées, prurit, douleurs pelviennes...), un bilan préopératoire pour hystérectomie ou encore un bilan de stérilité primaire ou

secondaire. La collecte des données a été effectuée à partir d'une fiche d'enquête préalablement établie et après consentement éclairé de la patiente.

Le prélèvement du col de l'utérus a été effectué de la façon suivante : (i) examen visuel du col sans badigeonnage d'une substance quelconque ou de lubrifiant au spéculum jetable (orifice externe, parois vaginales, lèvres antérieure et postérieure du col, cul de sac postérieur) ; (ii) prélèvement à la spatule d'Ayre ; (iii) étalement cellulaire; (iv) coloration selon la technique de Papanicolaou. Le diagnostic cytologique de tous les prélèvements était établi par un seul pathologiste (DM), en fonction des critères du système de classification de Bethesda (1998) (4).

En effet, 1 354 dossiers ont été retenus, soit 89,62 % de frottis satisfaisants et 156 frottis présentant une qualité non satisfaisante (renseignements cliniques incomplets, étalement peu cellulaire avec moins de 10 % de cellules analysables, frottis trop inflammatoires ou hémorragiques) ont été exclus de notre étude, correspondant à 10,38 % de l'ensemble des frottis reçus au laboratoire au cours de la période d'étude.

Les variables qualitatives et quantitatives suivantes ont été étudiées : le type cytologique, l'âge réel au moment du frottis, l'âge des premiers rapports sexuels, l'écart entre l'âge réel et l'âge des premiers rapports sexuels, le nombre de partenaires sexuels et la gestité.

L'analyse statistique des variables qualitatives et quantitatives était soit de type mono-varié, soit de type multi-varié à l'aide d'un logiciel Epiinfo version 6. Le test de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes et des variances et le test de Chi-2 (2) pour la comparaison des taux avec une valeur significative si  $p < 0,05$ .

## RÉSULTATS

Les lésions intra-épithéliales représentent une fréquence relative de 15,36 % de l'ensemble des cytodiagnostics avec 9,17 % de lésions intraépithéliales de bas grade (LIE bg), et 6,19 % de lésions intraépithéliales de haut grade (LIE hg) (Tableau I).

La tranche d'âge (30-49 ans) représente plus de la moitié des LIE de l'échantillon étudié avec une fréquence relative correspondant à 54,03 %. La moyenne d'âge des LIE de haut grade est de 42,25 ans avec des extrémités d'âge situées entre 17 et 61 ans.

La tranche d'âge (15-17 ans) est la plus représentée avec une fréquence relative de 50,88 %. L'âge moyen des premiers rapports sexuels de l'échantillon global étudié est estimé à  $15 \pm 1,8$  ans ; celui des LIE de haut grade est de  $15 \pm 1,6$  ans. La différence n'est pas statistiquement significative. On note néanmoins que la précocité des rapports sexuels est évidente et près des 2/3 des femmes ont eu leurs premiers rapports sexuels entre 12 et 17 ans, soit 68,42 %.

L'écart entre l'âge des premiers rapports sexuels (APRS) et l'âge réel au moment du prélèvement est considéré dans notre étude comme le paramètre-temps qui détermine approximativement la durée minimale de l'évolution des lésions intra épithéliales. Ainsi, nous constatons que dans le

Tableau I - Répartition des lésions cytologiques observées (cytodiagnostic).

Cytodiagnostic	N	%
MCBR (Infl SAI/Infection, dystrophie)	649	47,23
Normal	483	35,15
LIE bg	126	9,17
LIE hg	85	6,19
ASCUS/AGUS	31	2,26
Total	1 374	100

- \* MCBR = modifications cellulaires bénignes et réactionnelles
- \* LIE bg = lésions intra épithéliales de bas grade
- \* LIE hg = lésions intra épithéliales de haut grade
- \* ASCUS = atypia squamous cellular uncertain signifiante
- \* AGUS = atypia of glandular uncertain signifiante
- \* Infl. SAI = inflammation commune sans autre indication

groupe «LIE» les femmes ayant plus de 20 ans de durée minimale sont prédominantes. La moyenne de cet écart dans le groupe «LIE de haut grade» est estimée à 26,46 ans, ce qui peut justifier largement la durée de développement des lésions intraépithéliales induites par l'infection à HPV. Trois patientes dont une patiente de 17 ans, soit 4,84 %, ont développé des LIE de haut grade à moins de 10 ans d'écart AR - APRS. Cette constatation pose la question du degré de virulence de certaines souches virales des HPV oncogènes et de la susceptibilité immunologique de certaines femmes à développer les LIE de haut grade.

Au sein des différents groupes, l'analyse de la corrélation du nombre de partenaires et des cytodiagnostic montre une prédominance des femmes ayant moins de cinq partenaires. En revanche l'analyse comparée du groupe «normal» avec l'ensemble du groupe «LIE» associant les lésions de bas grade et de haut grade montre une nette prédominance du nombre de partenaires au sein du groupe «LIE», avec des moyennes respectives de nombre de partenaires par femmes en activité génitale de  $2 \pm 1,2$  versus  $5 \pm 1,8$ . Les femmes présentant une LIE de haut grade ont en moyenne 4,08 partenaires ; l'extrême dans ce groupe était une patiente de 31 ans

Tableau II - Répartition des LIE en fonction du nombre des grossesses.

Gestite	Normal		LIE bg		LIE hg	
	N	%	N	%	N	%
G0 - G3	210	50,48	37	38,54	16	24,62
G4 - G7	135	32,45	35	36,46	27	41,54
>G7	71	17,07	24	25,00	22	33,85
Total	416	100	96	100	65	100

- \* G0-G3 : nombre de grossesses entre 0 et 3
- \* G4-G7 : nombre de grossesses entre 4 et 7
- \* >G7 : plus de 7 grossesses\* MCBR = modifications cellulaires bénignes et réactionnelles
- \* LIE bg = lésions intra épithéliales de bas grade
- \* LIE hg = lésions intra épithéliales de haut grade

ayant eu 25 partenaires sexuels et ayant débuté les rapports sexuels à l'âge de 14 ans. La différence est statistiquement significative ( $p < 0,05$ ).

Les lésions intraépithéliales sont prédominantes chez les femmes multigestes, ayant plus de quatre grossesses, représentant 75,39 % de l'échantillon étudié. La moyenne des gestes dans le groupe des LIE de haut grade est de 6,21 (Tableau II).

## COMMENTAIRES

La fréquence relative des lésions intraépithéliales pré-curseurs du cancer du col de l'utérus est variable selon la situation géographique et le niveau de développement des pays dans le monde. En Afrique subsaharienne, l'estimation des données actuelles situe cette fréquence entre 7 et 15 % selon les études menées pour la plupart des cas dans les structures hospitalières ou à partir des échantillons de faible taille (1, 3, 5, 7). Notre fréquence relative estimée à 15,26 % des lésions intraépithéliales avec 6,96 % de lésions de haut grade est relativement superposable à certaines études rapportées en Afrique subsaharienne (2, 3). D'autres travaux dans la même région avec des méthodologies différentes rapportent moins de 5 % de lésions de haut grade (3). La co-infection du virus de l'immunodéficience acquise humaine (VIH) avec les HPV oncogènes est un facteur de risque supplémentaire qui tend à faire augmenter cette fréquence surtout dans les zones de haute endémicité du VIH en Afrique subsaharienne (8, 10).

L'âge moyen de survenue des LIE de haut grade est estimé à  $36 \pm 2$  ans. Cette moyenne est relativement superposable à celle retrouvée dans des études africaines au sud du Sahara (2, 3, 6). Mais cet âge moyen peut être critiquable au regard des données démographiques de la population générale qui situent la moyenne des femmes en période d'activité génitale autour de 35-45 ans (6)

La précocité des rapports sexuels et la multiplicité des partenaires apparaissent clairement dans notre étude, avec un écart relativement long entre la période possible de contamination primaire du Papilloma Virus Humain et l'apparition des lésions dysplasiques. Cette évolution est classiquement estimée entre 10 et 20 ans, expliquant le pic de survenue du cancer du col de l'utérus à un âge moyen de  $47 \pm 2$  ans (7).

La gestité apparaît comme facteur de risque au delà de cinq gestes avec une moyenne de 6,1 dans notre étude. Certains auteurs considèrent qu'il s'agit d'un co-facteur lié à l'activité sexuelle non contrôlée ou à des maternités non planifiées (5). D'autres considèrent que la gestité est un facteur de risque à part entière impliquant le retentissement physiologique de l'évolution de la grossesse sur les mécanismes de défenses immunitaires locales liés au bouleversement biologique que subit l'épithélium du col de l'utérus (2, 6).

Le pouvoir oncogène des souches virales des HPV impliquée dans la carcinogénèse du col de l'utérus est un fait actuellement prouvé scientifiquement (8). Ainsi la caractérisation moléculaire de ces souches servirait de base à la prévention primaire de ce cancer à partir des agents vaccinaux en cours d'élaboration. Cependant, la biodiversité des

souches virales, notamment dans les pays d'Afrique subsaharienne, expliquant probablement la diversité moléculaire, clinique et épidémiologique ainsi que le degré variable du pouvoir oncogène de ces souches, rendrait difficile l'harmonisation de cette prévention primaire. De même que l'absence des données fondamentales sur les souches virales qui sévissent dans nos contrées, pourront également constituer un frein pour une bonne couverture vaccinale (11).

Les résultats de cette étude préliminaire ont permis d'élaborer une base factuelle permettant de fixer des approches stratégiques et ciblées pour mettre en route une campagne efficace de prévention, d'éducation et de dépistage précoce du cancer du col de l'utérus dans les départements situés au Sud-Ouest du Congo-Brazzaville.

### RÉFÉRENCES

- 1 - PARKIN DM, PISANI P, FERLAY J - Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; **80** :827-41.
- 2 - N'GOLET A, KOUTOUPOT BR, LUBUELE L *et Coll* - Les néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) à Brazzaville, Congo. Analyse de situation. *Ann Pathol* 2004 ; **24** : 324-8.
- 3 - REYMONDON C, ROUSSEAU E, BOURGES M, DEME J - Résultats d'une étude statistique de la maladie cancéreuse en République du Congo-Brazzaville. A propos de 502 de cancer diagnostiqués en 12 ans à l'hôpital A. Sice de Pointe-Noire. *Med Trop* 1967 ; **27** : 417-22.
- 4 - ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ASSURANCE DE QUALITE EN ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES (AFAQAP) - Recommandations pour l'évaluation de qualité interne des frottis de dépistage du cancer du col utérin en France dans les structures d'anatomie et cytogologie pathologiques. *Revue Française des Laboratoires* 1998 ; **299** : 53-6.
- 5 - MILLOGO FT, AKOTIONGA M, LANKOANDE J. Dépistage du cancer du col utérin dans un district sanitaire (Burkina Faso) par biopsie de volontaires après application d'acide acétique et du lugol. *Bull Soc Pathol Exot* 2004 ; **97** :135.
- 6 - TEBEU PM, SANDJONG I, N'KELE N *et Coll* - Lésions pré-cancéreuses du col utérin en zone rurale : étude transversale. *Med Afr Noire* 2005 ; **52** : 27-31.
- 7 - CHIRENJE ZM, RUSAKANIKO S, KIRUMBI L *et Coll* - Diagnostic et traitement du cancer du col de l'utérus en Afrique orientale, centrale et australe : analyse de situation. *Bull World Health Organ* 2001 ; **79** :127-32.
- 8 - XI LF, TOURE P, CRITCHLOW CW *et Coll* - Prevalence of specific types of human papillomavirus and cervical squamous intraepithelial lesions in consecutive, previously unscreened, West-African women over 35 years of age. *Int J Cancer* 2003 ; **103** : 803-9.
- 9 - LANGLEY CL, BENGA-DE E, CRITCHLOW CW *et Coll* - HIV-1, HIV-2, human papillomavirus infection and cervical neoplasia in high-risk African women. *AIDS* 1996 ; **10** : 413-7.
- 10 - LA RUCHE G, YOU B, MENSAH-ADO I *et Coll* - Human papillomavirus and human immunodeficiency virus infections: relation with cervical dysplasia-neoplasia in African women. *Int J Cancer* 1998 ; **76** : 480-6.
- 11 - KIM CJ, JEONG JK, PARK M *et Coll* - HPV oligo-nucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in cervical neoplastic lesions. *Gynecol Oncol* 2003 ; **89** : 210-7.