

Faisabilité du frottis cervico-utérin chez les femmes séropositives pour le VIH vivant au Tchad*

Feasibility of Cervical Smear in HIV-Positive Women Living in Chad

E. Mortier · N. Doudéadoum · F. Némian · A. Gaulier · M. Kemian

Reçu le 21 novembre 2015 ; accepté le 22 mars 2016
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2016

Résumé Le cancer du col de l'utérus est la principale cause de décès lié au cancer chez les femmes en Afrique subsaharienne. L'infection par le VIH augmente l'incidence des dysplasies et cancers du col de l'utérus. Le dépistage des lésions précancéreuses est recommandé par l'OMS. Il n'existe aucune donnée au Tchad sur les dysplasies et le cancer du col de l'utérus. Entre août 2013 et mai 2015, un frottis cervical a été proposé aux patientes infectées par le VIH vivant à Moundou (Tchad). Les frottis étaient réalisés à l'aide d'une spatule d'Ayre, puis fixés à la laque. La lecture était réalisée après coloration de Papanicolaou. Trois cent onze patientes ont accepté le frottis (aucun refus). L'âge moyen des patientes était de 38 ans (intervalle de confiance à 95 % : [37,7–39,9]). Les patientes avaient eu en moyenne 4,1 grossesses (extrêmes : 0–12). La durée médiane du suivi de la séropositivité était de huit ans (extrêmes : 0–25). Toutes les patientes étaient sous trithérapie antirétrovirale. Parmi les patientes pour lesquelles les résultats étaient connus ($n = 231$), 98 % avaient eu un nadir des lymphocytes CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$. Les résultats cytologiques étaient les sui-

vants : frottis normal ($n = 59$; 19 %), frottis inflammatoire ou hémorragique ($n = 139$; 44 %), lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ($n = 58$; 19 %), lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ($n = 28$; 9 %), carcinome épidermoïde ($n = 13$; 4 %), frottis à refaire ($n = 14$; 5 %). Les lésions inflammatoires se répartissaient entre cervicite ($n = 54$), vaginose ($n = 22$) et infection à trichomonas ($n = 3$). L'âge des patientes, le nadir des CD4 et le taux de CD4 au moment du frottis n'étaient pas différents entre les résultats cytologiques. Cinq patientes ont pu bénéficier d'une conisation curatrice, alors que trois sont décédées au cours de l'étude, dont deux des suites d'un cancer gynécologique diagnostiqué trop tardivement. Le dépistage des dysplasies et du cancer du col chez les femmes séropositives pour le VIH est possible au Tchad. Dans notre étude, 13 % des femmes avaient une dysplasie de haut grade ou un carcinome justifiant une prise en charge médicale curatrice. Notre étude soulève aussi les limites de la cytologie simple qui ne permet de conclure que pour la moitié des frottis réalisés. La rentabilité de cet examen pourrait être augmentée par une visualisation préalable du col à l'aide d'une coloration afin d'orienter le frottis.

E. Mortier (✉)

Entraide Santé 92, CHU Louis-Mourier (AP-HP),
178, rue des Renouillers, F-92700 Colombes, France
e-mail : emmanuel.mortier@aphp.fr

N. Doudéadoum

Hôpital régional de Moundou, Tchad

F. Némian

Laboratoire d'anatomopathologie, HGRN, N'Djamena, Tchad

A. Gaulier

Association humanitaire d'anatomie cytologie pathologique
(PCD), 92700, France

M. Kemian

Clinique Kemian, Moundou, Tchad

Mots clés VIH · Frottis · Cancer · Utérus · Femmes ·
Dysplasie · Moundou · Tchad · Afrique intertropicale

Abstract Cervical cancer is the leading cause of cancer-related death in Sub-Saharan African women. HIV-infected women are at increased risk for cervical intraepithelial lesions and invasive cervical cancer. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous cervical lesions are regularly actualized. There are no data on cervical squamous intraepithelial lesions in Chad. Between August 2013 and May 2015, screening for cervical squamous intraepithelial lesions was proposed to HIV-infected women living in Moundou (Chad). Cytology examination was performed after with Papanicolaou coloration. Three hundred and eleven HIV-seropositive women accepted the screening without refusal. Mean age of

* Étude réalisée avec l'appui de la Fondation de France (Paris) et Expertise France (ex-GIP Esther), Paris, France.

the patients was 38 years (95% Confidence Interval: 37.7–39.9). The women declared a mean of 4.1 pregnancies (range: 0–12). The patients had been followed-up for their seropositivity for 8 years (range: 0–25). All were on highly active antiretroviral therapy (HAART). Of the patients whose results were known ($N = 231$), 98% had a CD4 lymphocyte nadir count less than $350/\text{mm}^3$. Cytological results were as follows: normal smear ($N = 59$; 19%), inflammatory or hemorrhagic smear ($N = 139$; 44%), low grade squamous intraepithelial lesion ($N = 58$; 19%), high grade squamous intraepithelial lesion ($N = 28$; 9%), epidermoid carcinoma ($N = 13$; 4%), and uninterpretable smear ($N = 14$; 5%). The inflammatory lesions were due to cervicitis ($N = 54$), vaginosis ($N = 22$), and trichomonas infection ($N = 3$). The patients' age, CD4 lymphocyte nadir count, and CD4 count at the time of the cervical smear were not different according to the cytological results. Only five patients had a cone biopsy. Three patients deceased during the study of whom two from a gynaecological cancer diagnosed too late. The screening of dysplasia and cervical cancer in HIV-seropositive women is possible in Chad. In our study, 13% of the women had high-grade dysplasia or carcinoma needing curative care. We also showed that simple cytology did not permit the interpretation of half of the smears. The performance of cervical smear would have increased if it had been preceded by the visualization of the cervix with coloration.

Keywords HIV · Smear · Cervical cancer · Women · Cervical squamous intraepithelial lesions · Moundou · Chad · Sub-Saharan Africa

Introduction

Selon l'Organisation mondiale de la santé, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, responsable de 500 000 nouveaux cas par an [10,14]. L'incidence des cancers cervicaux invasifs est estimée à 31 pour 100 000 femmes dans les pays en voie de développement [7]. Par ailleurs, 80 % des 288 000 décès annuels attribuables au cancer du col surviennent dans les pays en voie de développement [10].

L'infection par le VIH augmente le risque de développer des lésions dysplasiques et le cancer du col de l'utérus. Le cancer du col a été identifié depuis 1993 par le CDC d'Atlanta parmi les affections classant sida chez une personne infectée par le VIH. Dans les pays industrialisés, l'arrivée des trithérapies antirétrovirales a diminué les infections opportunistes responsables de décès, et le nombre de cancers a augmenté chez les patients infectés par le VIH, devenant actuellement la deuxième cause de mortalité. L'accessibilité de plus en plus importante des trithérapies antirétrovirales

chez les patients vivant en Afrique subsaharienne soulève la question des nouvelles pathologies qui vont apparaître et en particulier le cancer du col de l'utérus compte tenu de sa fréquence dans le monde et au cours de l'infection par le VIH. Le dépistage du cancer du col de l'utérus implique le dépistage des formes précoces de la maladie avant l'apparition des symptômes. Si dans les pays industrialisés il est recommandé une surveillance gynécologique annuelle avec frottis, la mise en œuvre de ces recommandations rencontre des difficultés dans les pays à ressources limitées. Le dépistage se fait habituellement par frottis simple avec coloration de Papanicolaou (cytologie) qui est le seul examen utilisé dans de grandes populations, dont on a montré l'efficacité en termes de réduction de l'incidence et de la mortalité du cancer du col utérin.

Les objectifs de cet article sont d'évaluer la faisabilité de la mise en place d'un dépistage du cancer du col de l'utérus par cytologie chez les femmes séropositives au Tchad et de présenter les résultats.

Patients et méthodes

L'étude s'est déroulée entre août 2013 et mai 2015, à Moundou, deuxième ville du Tchad située à 450 km au sud de N'Djamena où se trouve le seul laboratoire national d'anatomopathologie. Les médecins ou infirmiers prenant en charge les femmes séropositives pour le VIH ont proposé à leurs patientes de réaliser gratuitement un frottis cervico-utérin. Les femmes qui avaient eu un nadir des lymphocytes CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$ étaient incluses prioritairement. Le nadir est défini comme le taux de lymphocytes CD4 le plus bas dans l'histoire du patient. Les patientes étaient adressées à une gynécologue. En cas de signe d'infection génitale, un traitement anti-infectieux préalable était prescrit, parfois précédé d'un prélèvement vaginal. Les frottis étaient réalisés à l'aide d'une spatule d'Ayre, puis fixés à la laque. Les lames étaient conservées dans des étuis individuels cartonnés, puis transportées au laboratoire d'anatomopathologie. La lecture était réalisée après coloration de Papanicolaou. Dix pour cent des lames tirées au sort ont été rapportées en France pour une relecture sans connaître les résultats de la première lecture. Les résultats étaient adressés par courriel aux prescripteurs. L'étude prévoyait d'inclure 300 femmes pour juger de l'acceptabilité et de la faisabilité de cet examen.

La numérisation des lymphocytes T CD4 était mesurée sur sang total, par cytométrie en flux sur un compteur Facscount de marque Becton Dickinson (BD) présent au sein du laboratoire de l'hôpital régional de Moundou.

Les analyses statistiques ont été faites sur SAS Enterprise Guide. La comparaison des moyennes entre les différents groupes a été réalisée par l'analyse des variances (Proc Anova).

Résultats

Durant les 21 mois de l'enquête, le frottis a été proposé à 311 patientes, représentant 15 % des femmes suivies, et, après information, aucune femme n'a refusé l'examen. L'âge moyen des patientes était de 38 ans (intervalle de confiance à 95 % : [37,7–39,9]). Les patientes avaient eu en moyenne 4,1 grossesses (extrêmes : 0–12). La durée médiane du suivi de la séropositivité était de huit ans (extrêmes : 0–25). Toutes les patientes étaient sous trithérapie antirétrovirale. Quarante-deux pour cent des patientes pour lesquelles les résultats étaient connus ($n = 231$) avaient eu un nadir des lymphocytes CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$. Au moment du frottis, 54 % des patientes qui avaient eu un dosage des CD4 ($n = 207$) avaient un taux de lymphocytes CD4 supérieur à $350/\text{mm}^3$. Chez 22 % des femmes pour lesquelles ces données étaient connues ($n = 232$), le prescripteur notait un antécédent d'infections sexuellement transmissibles. Environ un tiers ($n = 105$) a reçu un traitement anti-infectieux (éconazole ovule, mycostatine, ceftriaxone, doxycycline) prescrit par le gynécologue selon les résultats du prélèvement vaginal ou de manière probabiliste.

Les résultats cytologiques étaient les suivants : frottis normal ($n = 59$; 19 %), frottis inflammatoire ou hémorragique ($n = 139$; 44 %), lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ($n = 58$; 19 %), lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ($n = 28$; 9 %), carcinome épidermoïde ($n = 13$; 4 %), frottis à refaire ($n = 14$; 5 %). Les lésions inflammatoires se répartissaient entre cervicite ($n = 54$), vaginose ($n = 22$) et infection à trichomonas ($n = 3$). L'âge des patientes, le nadir des CD4 et le taux de CD4 au moment du frottis n'étaient pas différents entre les résultats cytologiques (Tableau 1). Cinq patientes ont pu bénéficier d'une résection chirurgicale d'un fragment conoïde du tissu du

col utérin (conisation), alors que trois sont décédées au cours de l'étude, dont deux des suites d'un cancer gynécologique diagnostiqué trop tardivement. La relecture des 30 lames par un deuxième cytologiste a retrouvé des résultats similaires pour 27 lames (90 % de résultats identiques). Pour trois lames, une lésion de haut grade n'a pas été confirmée à la relecture, une lésion de bas grade a été considérée comme ininterprétable (frottis trop pâle), et une lésion inflammatoire a été relue en dysplasie de bas grade.

Discussion

Il s'agit de la première étude du dépistage du cancer du col de l'utérus chez des femmes séropositives pour le VIH vivant au Tchad. Les patientes prioritairement incluses étaient celles qui avaient eu un nadir des lymphocytes CD4 bas, car ce facteur est associé significativement au risque d'avoir un cancer de l'utérus [9]. Cette donnée n'a pas été retrouvée dans notre étude, puisqu'il n'y avait pas de corrélation entre l'importance des lésions cervicales et le taux des lymphocytes CD4 tant sur le nadir qu'au moment du frottis. Il est possible que l'absence de significativité soit liée à un manque de puissance, compte tenu de l'effectif étudié. Le dépistage du cancer du col utérin est rarement réalisé en Afrique subsaharienne, estimé entre 2 et 20 % en zone urbaine et entre 0,4 et 14 % en zone rurale [7]. Même si la pratique du frottis et sa conservation jusqu'au laboratoire sont de réalisation simple, son interprétation nécessite un cytologiste formé. Plusieurs études ont évalué des stratégies de dépistage qui peuvent être mises en œuvre durablement dans des endroits défavorisés. Ces dépistages s'appuient sur différents tests tels que l'inspection visuelle du col à l'acide acétique et/ou au lugol avec ou sans grossissement, la

Tableau 1 Âge moyen des patientes et taux de lymphocytes CD4 selon les résultats des frottis/Average age of patients and CD4 cell count according to the smear results.

	Carcinome épidermoïde $n = 13$	Dysplasie de haut grade $n = 28$	Dysplasie de bas grade $n = 58$	Frottis inflammatoire ou hémorragique $n = 139$	Normal $n = 59$	Ininterprétable $n = 14$	<i>p</i>
Âge (ans)	36,1	39,5	37,0	38,7	38,1	44,3	0,02
[IC 95 %]	[33,7–38,4]	[36,1–42,9]	[35,0–39,0]	[37,5–39,9]	[36,4–39,8]	[39,5–49,1]	
CD4 Nadir/ mm^3	168,1	150,1	183,2	189,1	190,8	197,3	NS
[IC 95 %]	[128–208]	[112–188]	[143–223]	[169–209]	[170–211]	[124–270]	
CD4/ mm^3 au moment examen	378,3	316,9	376,2	437,4	442,6	467,0	NS
[IC 95 %]	[170–586]	[236–398]	[313–439]	[388–486]	[363–522]	[203–730]	

IC : intervalle de confiance.

cytologie comme dans notre étude ou la recherche de l'ADN du papillomavirus [13]. L'objectif principal de ce dépistage est de détecter des lésions de haut grade (\geq CIN 2) considérées comme précancéreuses afin de les traiter précocement et éviter leur transformation en cancer.

Notre étude a montré que 13 patientes (4 %) avaient une lésion cancéreuse et 28 (9 %) une dysplasie de haut grade nécessitant un traitement ou au moins la réalisation d'une colposcopie avec biopsie pour une confirmation histologique des anomalies. Trois patientes ont pu bénéficier d'une conisation curatrice. Ces résultats sont assez proches de ceux du Cameroun où des dysplasies de haut grade ont été retrouvées chez 17,8 % des 276 femmes séropositives testées [1]. Au Kenya, parmi les 595 femmes séropositives pour le VIH qui ont réalisé une cytologie avec coloration de Papanicolaou, 22 (8 %) avaient une lésion de haut grade [8]. Dans le même pays, mais en utilisant une visualisation préalable du col à l'acide acétique, 179 des 1 432 femmes séropositives (12,2 %) présentaient une lésion de haut grade (CIN 2) confirmée par biopsie réalisée sous colposcopie [5].

Chez près de la moitié des consultantes de notre étude, le frottis est ininterprétable ou inflammatoire, ce qui en théorie aurait nécessité un contrôle. C'est donc une limite de cette technique lorsqu'elle n'est pas précédée d'une visualisation du col à l'aide d'une coloration (acide acétique et/ou au Lugol[®]) à la recherche d'irrégularité de fixation qui aurait amélioré la performance de cet examen. La sensibilité de la cytologie pour détecter des lésions CIN 2-3 se situe entre 47 et 62 % et la spécificité de 60 à 95 % [13], alors que la sensibilité et la spécificité de cet examen précédé d'une inspection à l'acide acétique pour le dépistage des lésions précancéreuses (\geq CIN 2), sont respectivement de 68 et 93 % [2,7]. Une méta-analyse récente montrait une légère supériorité de la coloration au Lugol[®] par rapport à celle à l'acide acétique en Afrique subsaharienne [4]. La recherche au niveau cervical par PCR de papillomavirus oncogènes pourrait aussi être un examen utile pour cibler les patientes devant bénéficier d'un suivi régulier, ce virus augmentant significativement le risque de développer un carcinome in situ [6]. Cette technique nécessite cependant un laboratoire spécialisé non disponible en zone isolée. La découverte d'une lésion de haut grade nécessite le plus souvent une confirmation histologique sur un prélèvement biopsique prélevé par colposcopie. Cela nécessite donc un nouvel examen avant de proposer un traitement curateur (conisation, cryothérapie). Plusieurs études ont prouvé que la cryothérapie est efficace et sûre et qu'elle peut se faire au cours d'une visite unique ou dans un site de référence. Un examen systématique de la littérature, comprenant 32 études sur l'efficacité de la cryothérapie, a permis de constater un taux de guérison global de 89,5 % pour tous les grades de néoplasie intraépithéliale cervicale (NIC) après un traitement de cryothérapie, 12 mois après le traitement [3].

Ainsi, l'approche « voir et traiter » qui combine une visualisation du col à l'acide acétique suivie, en cas d'anomalie, d'une cryothérapie dans le même temps, serait particulièrement intéressante dans les zones reculées, même si elle nécessite une formation et un minimum d'équipement [11,12]. D'autres propositions, comme le dépistage par colposcopie exclusif sans examen visuel simple initial, sont en cours d'évaluation pour calculer la sensibilité de cette approche.

Notre étude prospective est la première étude visant à évaluer la faisabilité du dépistage des dysplasies du col utérin chez les femmes séropositives au Tchad. Elle montre que cet examen est pleinement accepté par les intéressées. L'interprétation locale des lames est dorénavant possible depuis le retour d'un anatomopathologiste dans le pays, et la relecture a confirmé la qualité des résultats. Cependant, seule la moitié des frottis était interprétable, ce qui limite son intérêt.

D'autres techniques plus sensibles, comme l'inspection préalable à l'acide acétique ou au Lugol[®], augmenteraient cette sensibilité, mais nécessitent au préalable une formation des acteurs de santé. Enfin, la proposition « voir et traiter » nécessite une infrastructure non disponible actuellement au Tchad.

Ces résultats confirment l'intérêt de poursuivre la prise en charge des dysplasies du col utérin en offrant la possibilité de réaliser une étude histologique (colposcopie) ou de pouvoir proposer un traitement (cryothérapie ou conisation) en cas de lésions de haut grade. Pour le pays, elle doit pouvoir permettre aux autorités de prendre conscience de cette pathologie afin de mettre en œuvre une véritable politique nationale de dépistage et de prise en charge des dysplasies et du cancer du col de l'utérus comme le recommande l'OMS [11].

Conclusion

Le dépistage des dysplasies et du cancer du col chez les femmes séropositives pour le VIH est réalisable au Tchad. Dans notre étude, 13 % des femmes avaient une dysplasie de haut grade ou un carcinome justifiant une prise en charge médicale curatrice. Toutefois, la cytologie simple n'a permis d'interpréter que la moitié des frottis réalisés. L'étude de la littérature montre que la performance du frottis aurait été meilleure si une visualisation du col à l'aide d'une coloration (Lugol[®] ou acide acétique) était réalisée au préalable, ce qui nécessite une formation simple des acteurs de santé. Toutes ces données nationales et internationales doivent aider le programme de lutte contre le VIH/sida à mettre en œuvre un politique de dépistage et de traitement des dysplasies et cancers du col de l'utérus.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Atashili J, Adimora AA, Ndumbe PM, et al (2012) High prevalence of cervical squamous intraepithelial lesions in women on antiretroviral therapy in Cameroon: is targeted screening feasible? *Cancer Epidemiol* 36:263–9
2. Basu P, Mittal S, Banerjee D, et al (2015) Diagnostic accuracy of VIA and HPV detection as primary and sequential screening tests in a cervical cancer screening demonstration project in India. *Int J Cancer* 137:859–67
3. Castro W, Gage J, Gaffikin L, et al (2003) Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy: a systematic literature review. *Alliance for cervical cancer prevention*, 62 p
4. Fokom-Domgue J, Combescure C, Fokom-Defo V, et al (2015) Performance of alternative strategies for primary cervical cancer screening in Sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *BMJ* 351:h3084
5. Huchko MJ, Sneden J, Sawaya G, et al (2015) Accuracy of visual inspection with acetic acid to detect cervical cancer precursors among HIV-infected women in Kenya. *Int J Cancer* 136:392–8
6. Keller MJ, Burk RD, Massad LS, et al (2015) Cervical precancer risk in HIV-infected women who test positive for oncogenic human papillomavirus despite a normal pap test. *Clin Infect Dis* 61:1573–81
7. Louie KS, de Sanjose S, Mayaud P (2009) Epidemiology and prevention of human papillomavirus and cervical cancer in Sub-Saharan Africa: a comprehensive review. *Trop Med Int Health* 14:1287–302
8. McKenzie KP, Rogers RK, Njoroge JW, et al (2011) Cervical squamous intraepithelial lesions among HIV-positive women on antiretroviral therapy in Kenya. *Curr HIV Res* 9:180–5
9. Memiah P, Makokha V, Mbuthia W, et al (2015) Epidemiology of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV infected women in Kenya: a cross-sectional study. *Afr J Reprod Health* 19:133–9
10. OMS (2013) Lignes directrices de l'OMS pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col de l'utérus, 43 p
11. Ramogola-Masire D, de Klerk R, Monare B, et al (2012) Cervical cancer prevention in HIV-infected women using the “see and treat” approach in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 59:308–13
12. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, et al (2005) A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 89:S4–S12
13. Sasco AJ, Jaquet A, Boidin E, et al (2010) The challenge of AIDS-related malignancies in sub-Saharan Africa. *PLoS One* 5: e8621
14. Wright TC, Kuhn L (2012) Alternative approaches to cervical cancer screening for developing countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 26:197–208