



République Algérienne Démocratique et Populaire
*Ministère De l'enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique*
Université Djilali Liabes
Sidi-Bel-Abbès
Faculté Des Science de la nature et de la vie
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE LMD /SNV



Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de master

Domaine : sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Et Pathologie Cellulaire (BPC)

Thème

**Etude des facteurs de risque du cancer du col
utérin au niveau du I'EPH Iben-sina de ADRAR**

Présenté par : Baliki Abdeldjabar

Fertas Med Othman

Jury d'évaluation

Présidente :	Dr CHAMA Z.	MCB	UDL de SBA
Examinatrice :	Dr KANOUN K.	MCA	UDL de SBA
Encadreur :	Dr MEDLES M.	MCA	UDL de SBA

Année Universitaire: 2019-2020

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a donné la force et le courage pour continuer et éclater le chemin de la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons à remercier vivement Dr. Medles M. qui nous a permis de suivre les étapes de notre travail et de faire notre stage.

Notre travail ne pourrait avoir de valeur sans la contribution des membres de jury qui ont accepté de juger ce mémoire.

Un merci à qui nous fait l'honneur de la présidente de jury.

Ainsi que pour nous avoir offert le privilège d'examiner ce travail.

Nous remercions tous les enseignants qui ont contribué à notre formation et tous qui ont participé de près ou de loin à ce modeste travail.

Dédicace

*A toutes les femmes atteintes de cette
maladie*

*A mes très chers parents mon père
BALIKI ABDELLAH*

ET ma chère mère JIJI FATMA.

*Je leur remercie pour le courage et le
sacrifice qu'ils m'ont donnés pendant la
durée de mes études en leur souhaitant
une longue vie pleine de joie.*

*Ainsi je remercie mes sœurs et frères et
toute ma grande famille*

*A tout Mes chères amis, mon binôme et
mes collègues de ma promotion*

Abdeljabar

Dédicace

C'est avec une très grande émotion, que je dédie ce modeste travail A mes très chères parents : « zouaoui et chahra », source de mon existence, qui m'ont accompagné durant tout mon parcours, je leurs dit MERCI pour votre soutien, que dieu les protège. A mes chers frères Rayen, Abdelilah, Karim, A mes très chères sœurs : Khalida, Hayat

A tout la famille fertas, belkraouane

A ma chère fiancée

A mon chère ami et binôme abd eljaber et tout sa famille

A Tout mes amis et particulièrement Mounir, Yousef, Riad et Amine

A toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce Mémoire

Med Othman

Liste des abréviations

Les PML : ProMyelocyticLeukemia

ADN : acide désoxy ribonucléique

ARN : acide ribonucléique

ASCUS : Atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée

C- : contraception mécanique

C+ : Contraception Hormonale

CE : carcinome épidermoïde du col

CIN1: Néoplasie cervicale intraépithéliale de grade 1ou dysplasie légère

CIN2 : Néoplasie cervicale intraépithéliale intermédiaire (souvent regroupée avec CIN3)

CIN3 : Néoplasie cervicale intraépithéliale sévère incluant le carcinome in situ

CMH : Complexe Majeur d'histocompatibilité Humain

EPH : établissement publique hospitalière

FIGO : Fédération Internationale Gynéco Obstric

FCV : frottis Cervico –Vaginal

FCU : frottis cervico_ utérin

HPV : Human papillomavirus (papilloma virus humain)

HPV-HR : HPV Haut Risque

HPV-BR : HPV Bas Risque

HSIL:High Grade Squamous intraepithelial Lésion

INSP : National de la Santé Publique

IST : Infection sexuellement transmissible

CIS : cancer in situ

MU : malformation utérine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymérase Chain Réaction

TEP : Tomographie par émission de positons

TNM : Tumeur Ganglion Métastase

Liste des figures

Figure 1.1 – Estimation de l’incidence du cancer du col dans le monde en 2012.....	6
Figure 1.2 – La mortalité due au cancer du col utérin dans le monde estimée en 2012	7
Figure 1.3 – Estimation du taux d’incidence du cancer du col de l’utérus pour 100 000 femmes ans le monde	8
Figure 1.4 – Données d’incidence du cancer du col utérin dans la région MENA.....	9
Figure 1.5 : l’appareil génital féminin.....	10
Figure 1.6 : Schéma de l’utérus d’une femme en âge procréer	11
Figure 1.7: Représentation schématique de la zone de jonction squamo-cylindrique.....	13
Figure 1.8 : histologie de l’endocol, l’exocol et de la zone de jonction	14
Figure 1.9: L’expression des protéines virales dans les différentes couches de l’épithélium.....	15
Figure 1.10 : l’histoire naturelle histologique de l’infection aux papillomavirus Humains	16
Figure 1.11 : Evolution histologique de l’infection du col par.....	18
Figure 2.1 : Ectropion	24
Figure 2.2: Les différents infections du col utérin	26
Figure 2.3 : Histoire naturelle (histologique) de l’infection à HPV L’histologie de l’ectropion.....	28
Figure 2.4 : Catégorie des polypes utérins	29
Figure 2.5 : Condylome	30
Figure 2.6 : Evolution des lésions à partir de zone de jonction	30
Figure 2.7 : Aspect colposcopique d’un cancer in situ : transformation atypique De grade 2	32
Figure 3.1 : représentation d’une particule virale de HPV : modèle Atomique de la capsid et modèle schématique.....	41
Figure 3.2 : Structure de la capsid des papillomavirus.....	42
Figure 3.3: Cycle viral d’HPV	45

Figure 3.4 : Attachement et pénétration de l'HPV.....	46
Figure 3.5 : Zones de coupure et de délétion du génome HPV lors de l'intégration du génome HPV dans le chromosome cellulaire.....	45
Figure 4.1 : distribution du nombre de cas par années	54
Figure 4.2: La distribution de notre population d'étude selon les tranches d'âges.....	55
Figure 4.3 : distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage.....	57
Figure4.4: La distribution de notre population d'étude selon la parité.....	59
Figure4.5 : La distribution de notre population d'étude selon la contraception.....	60
Figure4.6 : La distribution de notre population d'étude selon statut hormonal.....	61
Figure 4.7 : La distribution de notre population d'étude selon type histologique.....	62
Figure 4.8 : Répartition des cas du cancer colorectal selon les antécédents médicaux	63

Liste des tableaux

Tableau 1 : classification FIGO simplifiée des lésions cancéreuses de col de l'utérus	35
Tableau2: distribution du nombre de cas par années	54
Tableau 03 :La distribution de notre population d'étude selon les tranches d'âges	55
Tableau 4: Variation de l'incidence du cancer du col utérin en fonction de l'âge..	56
Tableau 5 : La distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage.....	57
Tableau 6 : La distribution de notre population d'étude selon la parité	58
Tableau 7 : La distribution de notre population d'étude selon les motifs de consultation.....	59
Tableau 08 : Répartition des cas du cancer du col selon les antécédents médicaux	62

Sommaire

Remerciements	
Dédicace	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	01
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE CANCER DU COL DE L'UTERUS	
1. Epidémiologie du cancer du col	06
2. Rappel anatomique sur l'appareil reproducteur de la femme.....	11
2.1. Utérus.....	12
2.2. Col utérin.....	12
3. Histologie et physiopathologie	14
4. Histoire naturelle du cancer du col utérin	18
5. Les facteurs de risque	20
6. Dépistage du cancer cervical.....	23
CHAPITRE II : PATHOLOGIES DU COL UTERIN	
1. Malformations et déformations.....	26
1.1. Ectropion	26
1.2. Sténose	27
2. Inflammations	28
2.1. Cervicite aiguë	29
2.2. Cervicite chronique	30
2.3 cervicite inguinal	30
2.4. Tuberculose cervicale.....	30
3. Dystrophies.....	31
3.1. Métaplasie cervicale.....	31
3.2. Dysplasie cervicale	31
4. Tumeurs bénignes.....	32
4.1. Polype cervical.....	32
4.2. Condylome.....	33
5. Tumeurs malignes primitives.....	34
5.1. Carcinome épidermoïde invasif	35
5.2. Adénocarcinomes	35
6. Tumeurs secondaires	36
7. Diagnostic clinique des carcinomes du col	36
7.1. Signes cliniques	36
7.2. Examen clinique	37
8. Classification des cancers du col utérin.....	38
8.1. Classification FIGO	39
9. Traitement	40
9.1. Cancer du col au stade 0	40
9.2. Cancer envahissant du col	41

9.3. Cancer du col récidivant.....	42
10. Suivi	42

CHAPITRE III : Les papillomavirus humain (HPV)

1. Epidémiologie de l'infection au HPV	45
2. Descriptions et caractéristiques	46
3. La classification des papillomavirus.....	49
3.1. Selon leur génome.....	49
3.2. Selon le potentiel oncogène	49
3.2.1. Les HPV à haut risques.....	49
3.2.2. Les HPV à bas risques.....	50
3.2.3. Les HPV à risques intermédiaire.....	50
3.3. Selon le tropisme tissulaire.....	50
3.3.1. HPV à tropisme cutanée.....	50
3.3.2. HPV à tropisme muqueux.....	51
4. Cycle viral	51
4.1. Infection primaire de l'épithélium.....	53
4.2. Phase de maintenance	53
4.3. Phase de prolifération.....	54
4.4. Phase d'amplification.....	54
4.5. Phase d'assemblage	54
5. Mécanismes de carcinogénèse.....	55
6. Mode de transmission	56
6.1. Transmission sexuelle.....	56
6.2. Transmission non sexuelle	57
II- Etude expérimentale	
.Patients et méthode.....	59
Résultats et discussion	
1. 1.La distribution du nombre de cas par années	61
1 .2. L'âge des patientes	62
1 .3. L'âge de mariage.....	64
1.4 La parité	65
1.5.Le motif de consultation	67
1.6. Les contraceptions.....	68
1.7. Le statut hormonal	69
1.8. Grade Histologique	70
1.9. Les antécédents médicaux.....	71
Conclusion.....	73
Résumé	75
Références Bibliographique.....	78
Annexe	92

Introduction

[Introduction]

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus à ADN double brin dont le mode de contamination pour les muqueuses est essentiellement sexuel ; en fonction des génotypes, ils peuvent induire soit des lésions dysplasiques de bas grade, qui évoluent rarement vers un cancer invasif, soit des lésions dysplasiques de haut grade, dont l'évolution vers un cancer invasif est fréquente.

En effet, ils jouent de toute évidence un rôle important dans la physiopathologie de nombreux processus tumoraux, certains étant considérés comme à faible risque oncogénique (HPV6, HPV11), d'autres comme responsables de tumeurs bénignes (condylomes) et d'autres encore comme étant à haut risque oncogénique (HPV16, 18, 31, 45) impliqués dans différents cancers dont celui du col utérin est le plus important.

Bien que l'infection à HPV joue un rôle clé dans la survenue d'un processus malin, d'autres facteurs étiologiques, endogènes et exogènes, semblent nécessaires et méritent d'être explorés.

Le cancer du col de l'utérus se développe progressivement, à partir des lésions dites précancéreuses. Ces lésions peuvent disparaître spontanément, persistent ou évoluent progressivement, d'abord vers une forme précoce de cancer, appelée cancer *in situ*, puis vers une forme plus avancée appelée cancer invasif.

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique mondial. Il entraîne une morbidité et une mortalité importantes, avec plus de 500 000 nouveaux cas et plus de 300 000 décès par an dans le monde.

Selon l'enquête nationale menée par l'Institut National de la Santé Publique (INSP) en 2002, l'Algérie a recensé 2112 cas représentant 10,5 % des cancers féminins et une incidence brute de 10 à 20 pour 100000 femmes. Ainsi, cette pathologie est classée au deuxième rang après le cancer du sein durant cette période. En 2008, l'Algérie est classée troisième parmi les pays Arabes en terme de prévalence de ce cancer.

[Introduction]

La plupart des cancers sont attribuables à de nombreux facteurs de risque. Et l'infection au virus du papillome humain (HPV) C'est Le plus important facteur de risque du cancer du col de l'utérus, mais elle ne cause pas toujours la maladie à elle seule. Nous savons maintenant que d'autres facteurs de risque (cofacteurs) agissent de concert avec le HPV pour accroître le risque de cancer du col de l'utérus.

Dans le cadre de réalisation de mémoire de Master et à travers ce modeste travail de recherche, nous avons mené une enquête épidémiologique, rétrospective, ayant portée sur 156 cas du cancer du col utérin, pris en charge dans le service Cytologie du I'EPH Ibensina ADRAR entre le 01 Janvier 2018 et le 31 Décembre 2019, dont le but d'évaluer la fréquence du cancer cervical durant les deux dernières années, et déterminer les facteurs de risque liés à l'apparition de cette maladie.

I- Etude bibliographique

CHAPITRE I
GENERALITES SUR LE CANCER DU
COL DE L'UTERUS

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

1. Epidémiologie de cancer du col

Avec 528 000 nouveaux cas chaque année (figure 1.1), le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, après les cancers du sein, colorectal et du poumon.

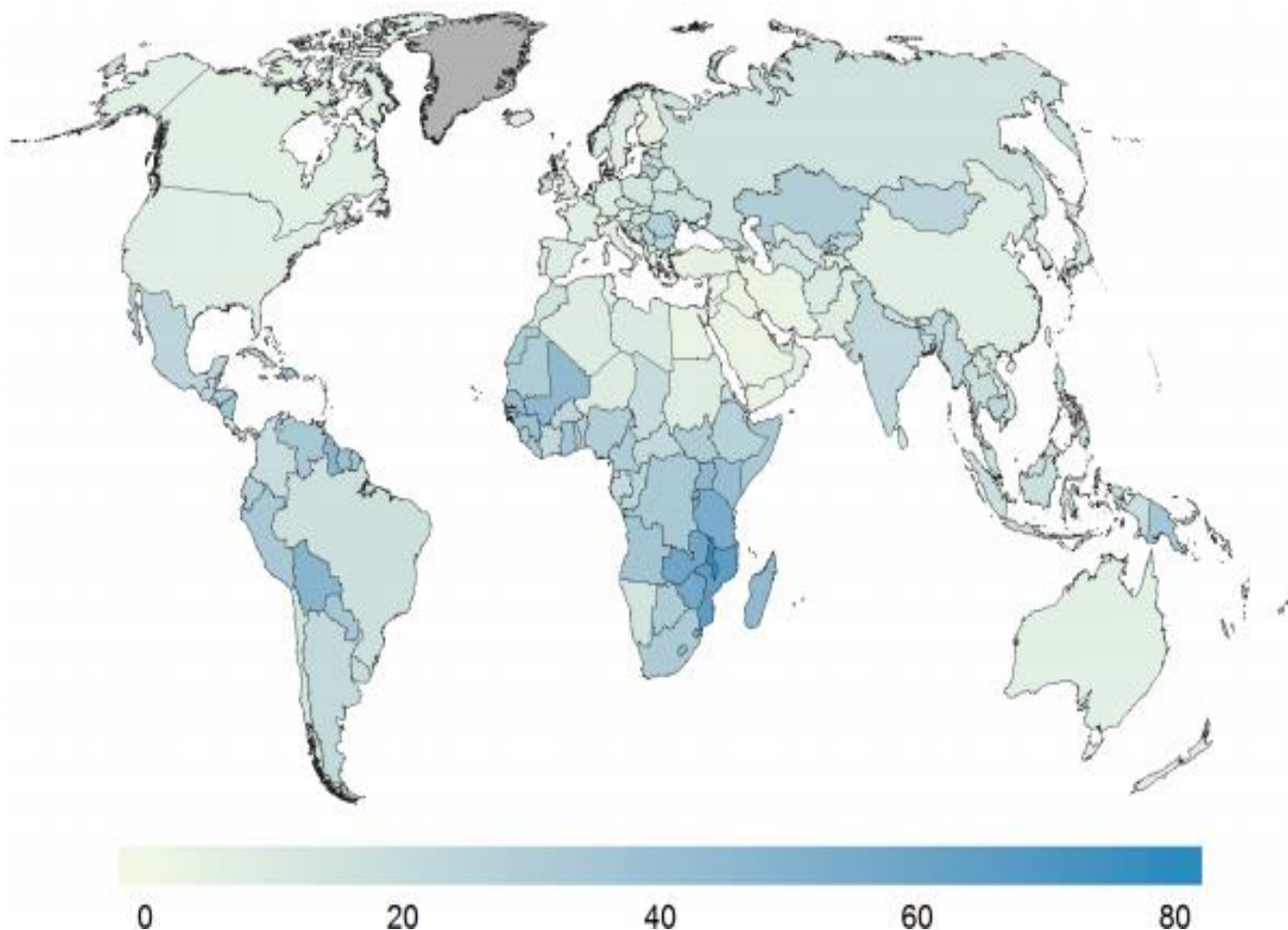


Figure 1.1 – Estimation de l'incidence du cancer du col dans le monde en 2012 (*IARC, 2013*)

Il est également la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer (266 000 décès en 2012) (figure 1.2) (*IARC, 2013*)

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

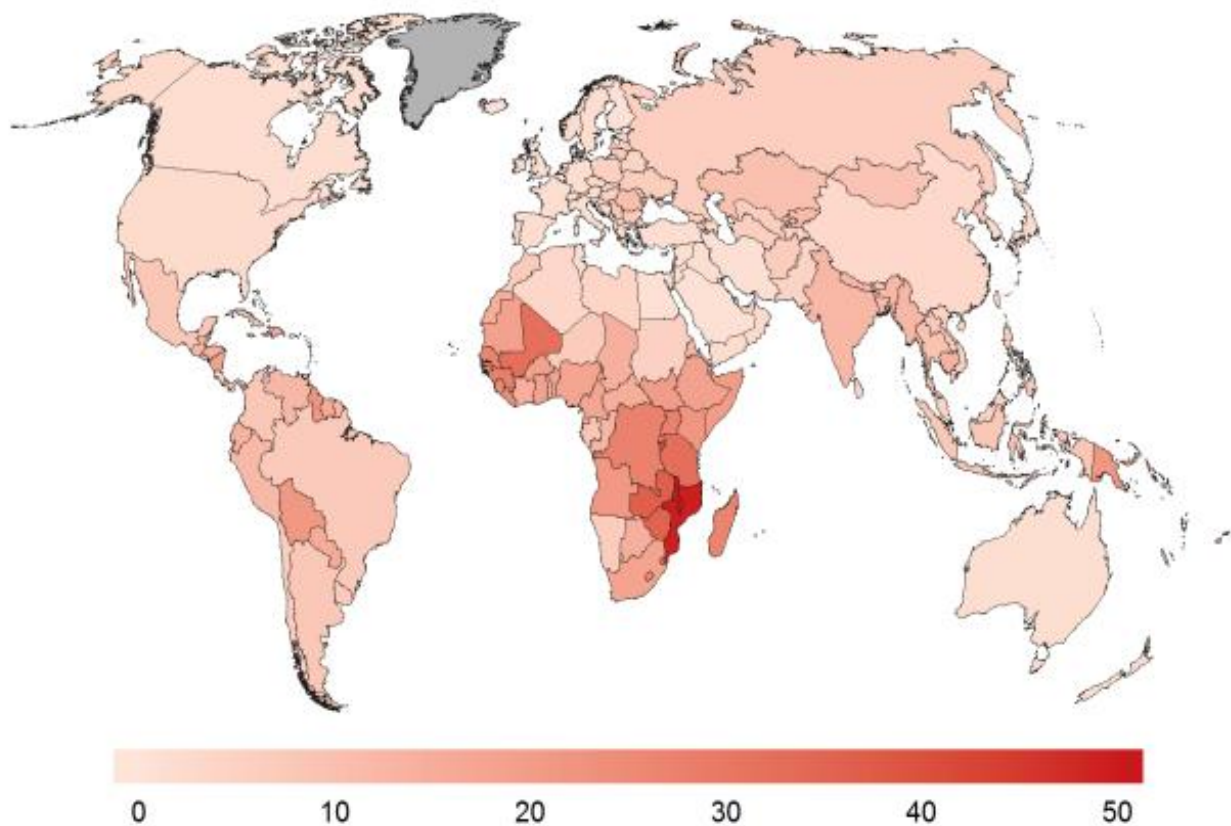


Figure 1.2 – La mortalité due au cancer du col utérin dans le monde estimée en 2012 (*IARC,2013*).

Il existe, toutefois, une inégalité marquante dans la répartition de l'incidence selon les pays. En effet, on enregistre environ 85% des cancers du col dans les pays en voie de développement (figure 1.3) où l'accès au dépistage et les soins, la parité importante et l'environnement général étant totalement différents de ceux des pays développés (*Bosch et al., 2013, IARC, 2013*).

En Afrique, de fortes incidences sont observées, avec des taux supérieurs à 50 pour 100 000 habitants et des taux de mortalité standardisés sur l'âge dépassant parfois 40 pour 100 000 habitants . En 2002 ; 72 000 nouveaux cas ont été enregistrés et 56 000 femmes sont

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

mortes du cancer du col de l'utérus en Afrique subsaharienne (*N'guessan et al.,2009*). En Afrique, l'incidence standardisée sur l'âge est estimée à 29,3 pour 100.000 habitants par an et varie considérablement entre les régions: 42,7 en Afrique del'Est (la plus haute incidence dans le monde), 38,2 en Afrique de Sud, 29,3 en Afrique de l'Ouest, 28 en Afrique du Centre et 12,1 en Afrique du Nord (*Karly et a.,2009*).

En Europe, il occupe le 9ème rang des cancers féminins en terme d'incidence, et le 12ème rang en terme de mortalité avec 13500 décès par an (*Ferlay et al., 2013*). On note, dans cette région, depuis 1980, un recul du cancer du col, avec une diminution à la fois de l'incidence et de la mortalité. Ceci s'explique par le développement du dépistage par frottis cervico-utérin, par une parité plus faible, ainsi que par une amélioration de la diététique occidentale. L'apport en vitamines C et E, en folates, en rétinol, en carotènes, semble avoir un rôle protecteur vis-à-vis de la persistance de l'infection par HPV. En plus, les pouvoirs politiques en ont saisi les enjeux, notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80% pour les femmes de 25 à 65 ans et l'utilisation du test HPV.

Aujourd'hui la mise en place des dépistages organisés comprenant des actions de prévention, d'éducation à la santé, et des campagnes de vaccination contre certains génotypes d'HPV (HPV 16 et 18 surtout) vont surement améliorer la situation vis à vis de l'incidence de ce cancer (*Luna et al., 2013, Miyagi et al., 2014*).

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

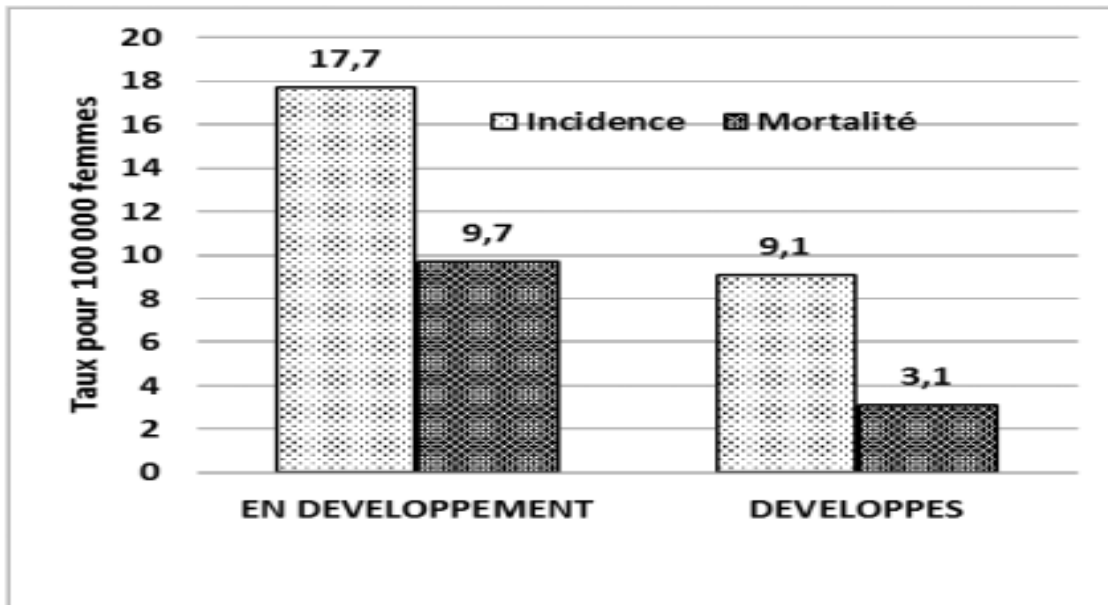


Figure 1.3 – Estimation du taux d'incidence du cancer du col de l'utérus pour 100 000 femmes ans le monde

l'incidence et la mortalité sont respectivement doublées et triplées dans les pays en voie de développement (*IARC, 2013*).

Selon l'enquête nationale menée par l'Institut National de la Santé Publique en 2002, l'Algérie a recensé 2112 cas représentant 10,5% des cancers féminins et une incidence brute de 10 à 20 pour 100000 femmes (*Hammouda et al., 2002*). Ainsi, cette pathologie est classée au deuxième rang après le cancer du sein durant cette période. En 2008, l'Algérie est classée troisième parmi les pays Arabes (figure 1.4) en terme de prévalence de ce cancer (*Ferlay et al., 2010*).

La prévalence relativement élevée des cas en Algérie serait due à plusieurs facteurs.

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

Les lacunes en termes de prévention par le dépistage serait la cause principale. Plus de la moitié des femmes algériennes découvrent leur cancer trop tardivement, à un stade avancé de la maladie, lorsque le cancer a déjà gagné tout l'appareil génital ou plus. Dans ce cas le taux de survie diminue de 80%. Lorsque le cancer du col, affecte les femmes dans leur jeunesse, il peut avoir des conséquences catastrophiques avec un coût humain, social et économique très élevé

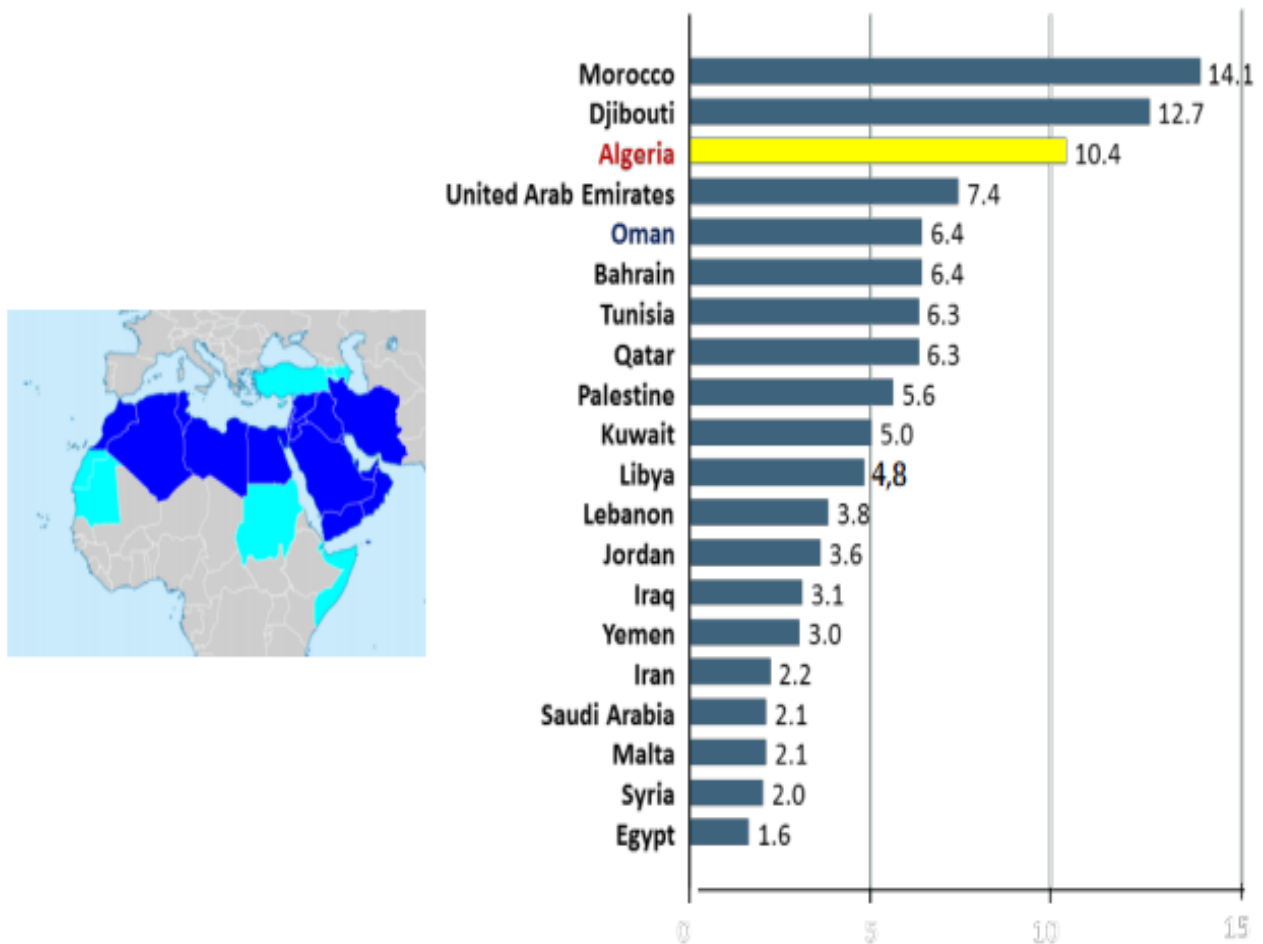


Figure 1.4 – Données d'incidence du cancer du col utérin dans la région MENA (Middle East and North Africa) (*Ferlay et al, 2010*).

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

2. Rappel anatomique sur l'appareil reproducteur de la femme :

L'appareil génital féminin est constitué de 2 glandes appelées les ovaires situées dans la partie basse de l'abdomen, intra péritonéales, une à droite et l'autre à gauche. Les ovaires sont le lieu de l'ovulation. L'ovocyte expulsé par l'ovaire est récupéré par les trompes qui constituent des canaux conduisant les ovocytes jusqu'au niveau de l'utérus, muscle creux capable d'une formidable distension pendant la grossesse. A la base de l'utérus, le col de l'utérus plus restreint et plus fin, s'ouvre dans une cavité entourée d'une membrane fine élastique qui est le vagin ; ce dernier est le lieu de l'accouplement. Le vagin s'ouvre à son extrémité inférieure par l'osmium vaginal qui présente deux reliefs cutanés : les petites lèvres et les grandes lèvres.

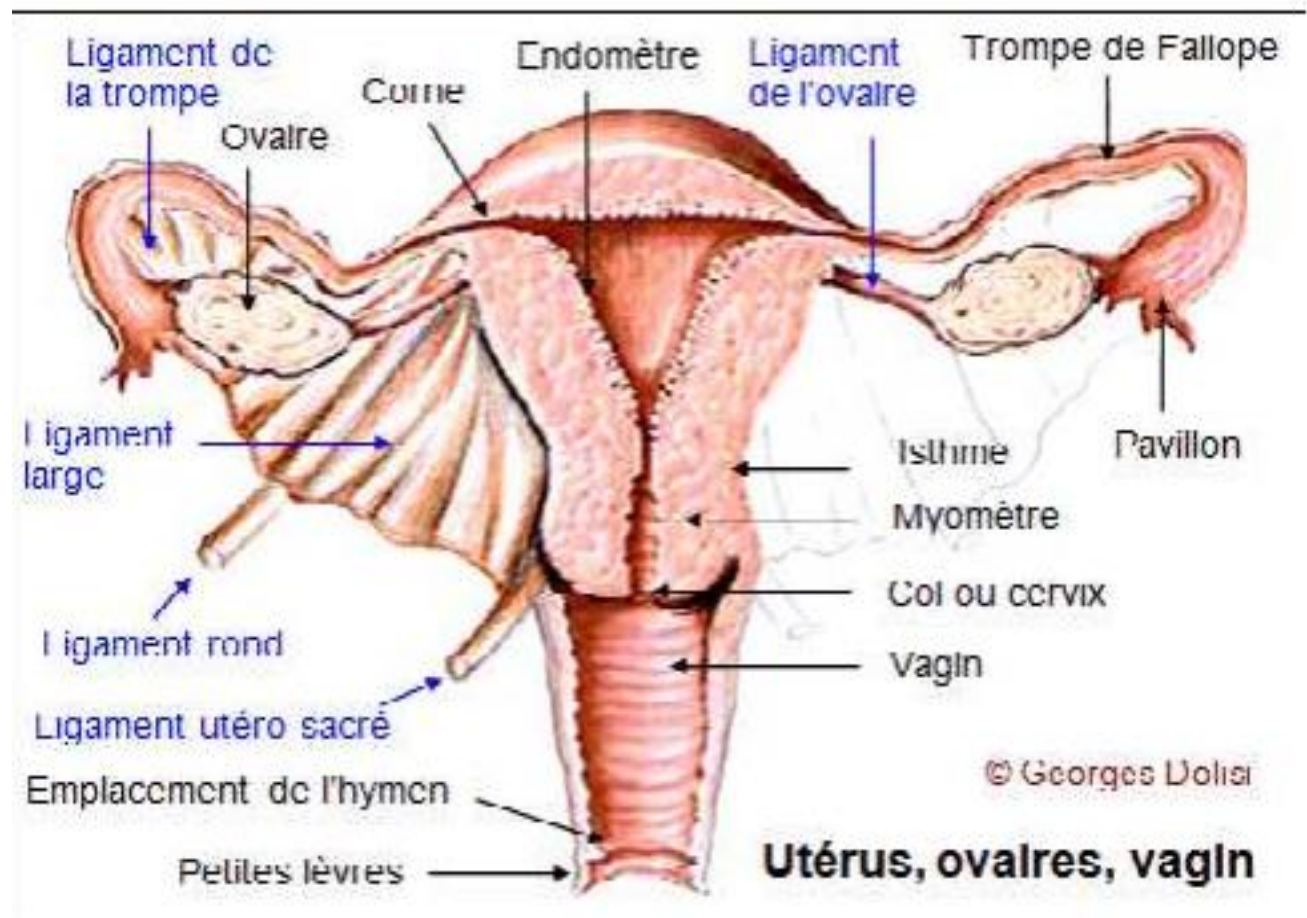


Figure 1.5 : l'appareil génital féminin (Stevens et al., 2002).

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

2.1 .L'utérus :

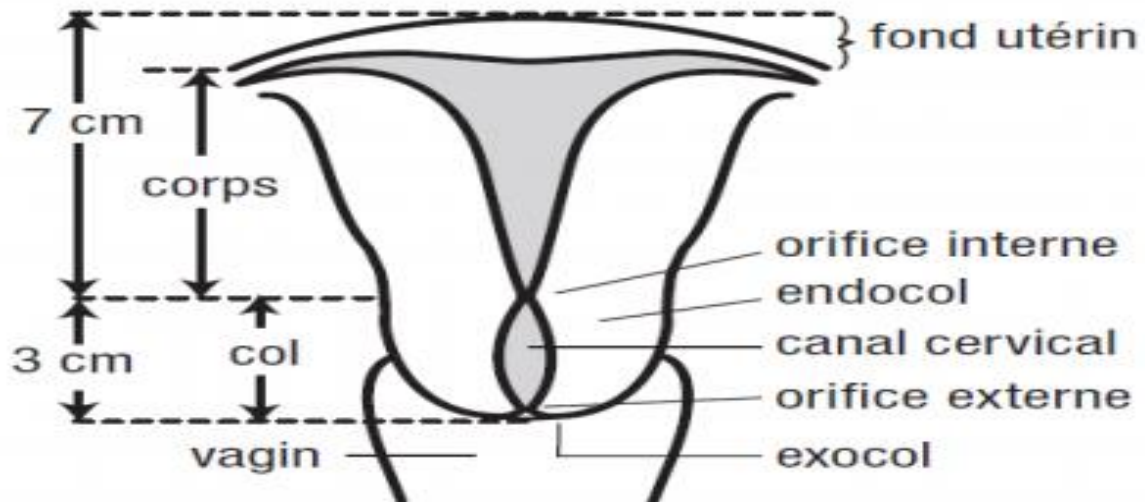


Figure 1.6 : Schéma de l'utérus d'une femme en âge procréer (*OMS, 2007*).

L'utérus est un organe musculueux creux en forme de poire inversée qui se situe dans la région hypogastrique. Chez une femme adulte nullipare, sa taille moyenne est de 7,5 cm de long pour 5 cm de large et 2,5 cm d'épaisseur, il est plus gros après la grossesse, et s'atrophie après la ménopause (*Camus et al., 2006*).

L'utérus est subdivisé anatomiquement en 3 parties :

- le fundus de l'utérus : partie supérieure en forme de dôme.
- le corps de l'utérus : partie centrale longitudinale .
- le col de l'utérus : partie inférieure et étroite qui débouche sur le vagin, et est extra péritonéale (*Ramé et al., 2007*). L'isthme est une région transitoire entre le corps et le col de l'utérus mesurant environ 1 cm de long (*Gompel et al., 1996*).

2.2. Le col utérin :

Le col de l'utérus fait environ 1/5 de l'organe et mesure généralement 2 à 3 cm de longueur, 2 à 3 cm d'épaisseur avec un canal cervical de 2 à 3 mm de diamètre, il est

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

surtout fait de tissu conjonctif et de muscles. Il est divisé en 3 parties : l'exocol, l'endocol, et la zone de jonction

2.2.1. Zone de l'exocol

Elle représente la portion du col qui s'étend à l'extérieur de l'orifice externe et visible lors d'un examen clinique, il est revêtu d'un épithélium malpighien (épithélium pavimenteux) non kératinisé. Cet épithélium est identique et en continuité avec l'épithélium de revêtement du vagin. L'exocol comporte à sa partie centrale l'orifice externe (*Bouhadef et al., 2005*).

2.2.2. Zone de l'endo-col

Elle représente la portion du col située à l'intérieure de l'orifice externe et non visible spontanément lors de l'examen clinique. Le canal endocervical qui traverse le col, met en relation la cavité utérine avec le vagin. Il s'étend de l'orifice interne à l'orifice externe, (*Bouhadef et al., 2005*).

2.2.3 . Zone de jonction

C'est la zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical. Cette transition se fait de manière abrupte, elle se situe à l'orifice externe. Durant la période d'activité génitale, sous l'influence de facteurs hormonaux, il y a une tendance physiologique à l'éversion de l'épithélium glandulaire. Cette zone éversée va subir une métaplasie malpighienne, c'est-à-dire un remplacement de l'épithélium glandulaire par un épithélium malpighien d'architecture normale (*Baldauf., 2006*).

On lui donne aussi le nom de zone de transformation, puisque les grandes cellules cylindriques se transforment constamment en cellules plates et écailleuses, en particulier à la puberté et en période de procréation. C'est dans cette zone de transformation que les changements précancéreux se produisent et que la plupart des cancers du col utérin prennent naissance (*Baldauf., 2006*).

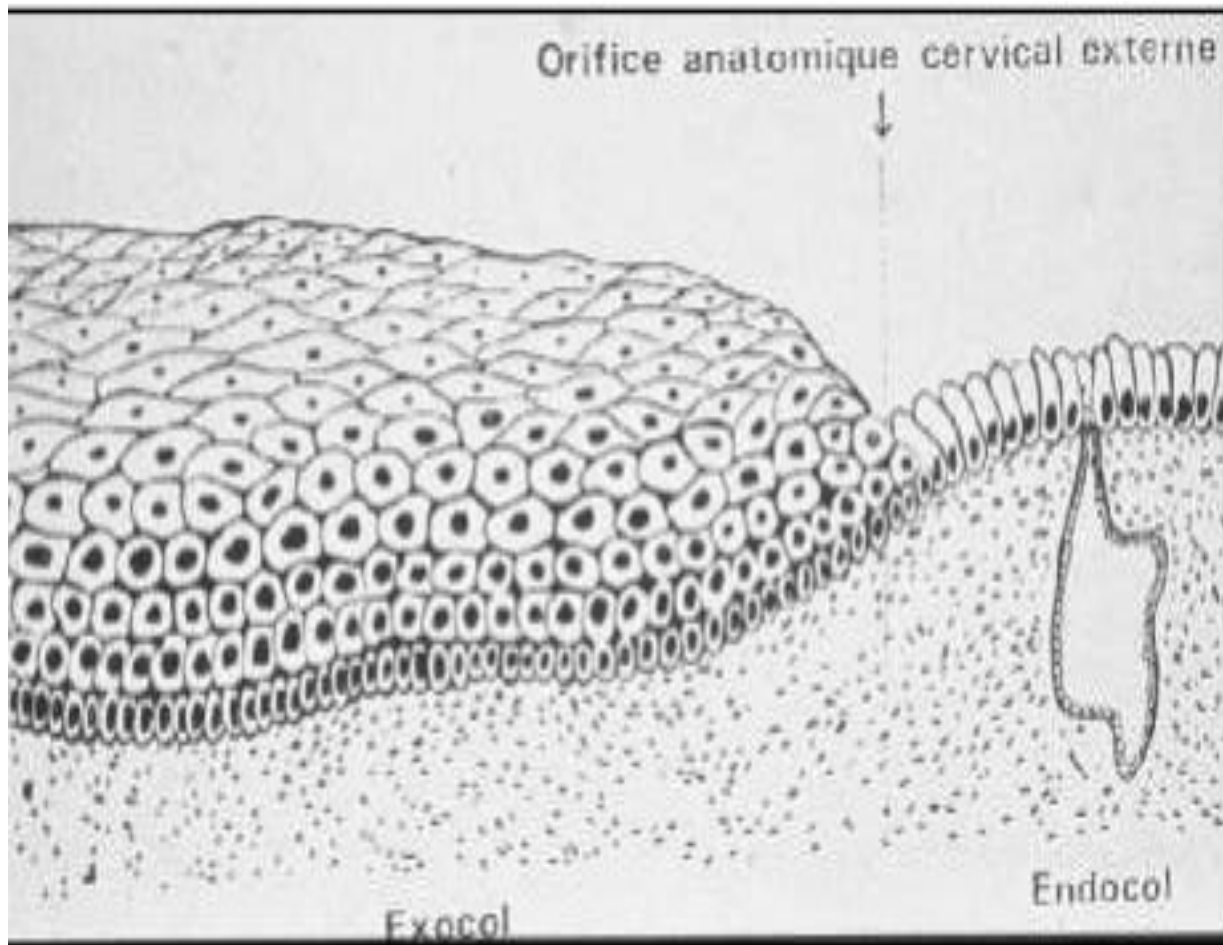


Figure 1.7: Représentation schématique de la zone de jonction squamo-cylindrique (Baldauf.,2006).

3- Histologie et physiopathologie du cancer du col de l'utérus

L'histologie de la muqueuse du col utérin est très différente selon que l'on se situe au niveau de l'endocol ou de l'exocol l'endocol possède un épithélium cylindrique simple et l'exocol présente un épithélium non kératinisé semblable à l'épithélium vaginale .

La figure ci-après résume les principales caractéristiques histologique chacune des zones de col de l'utérus.

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

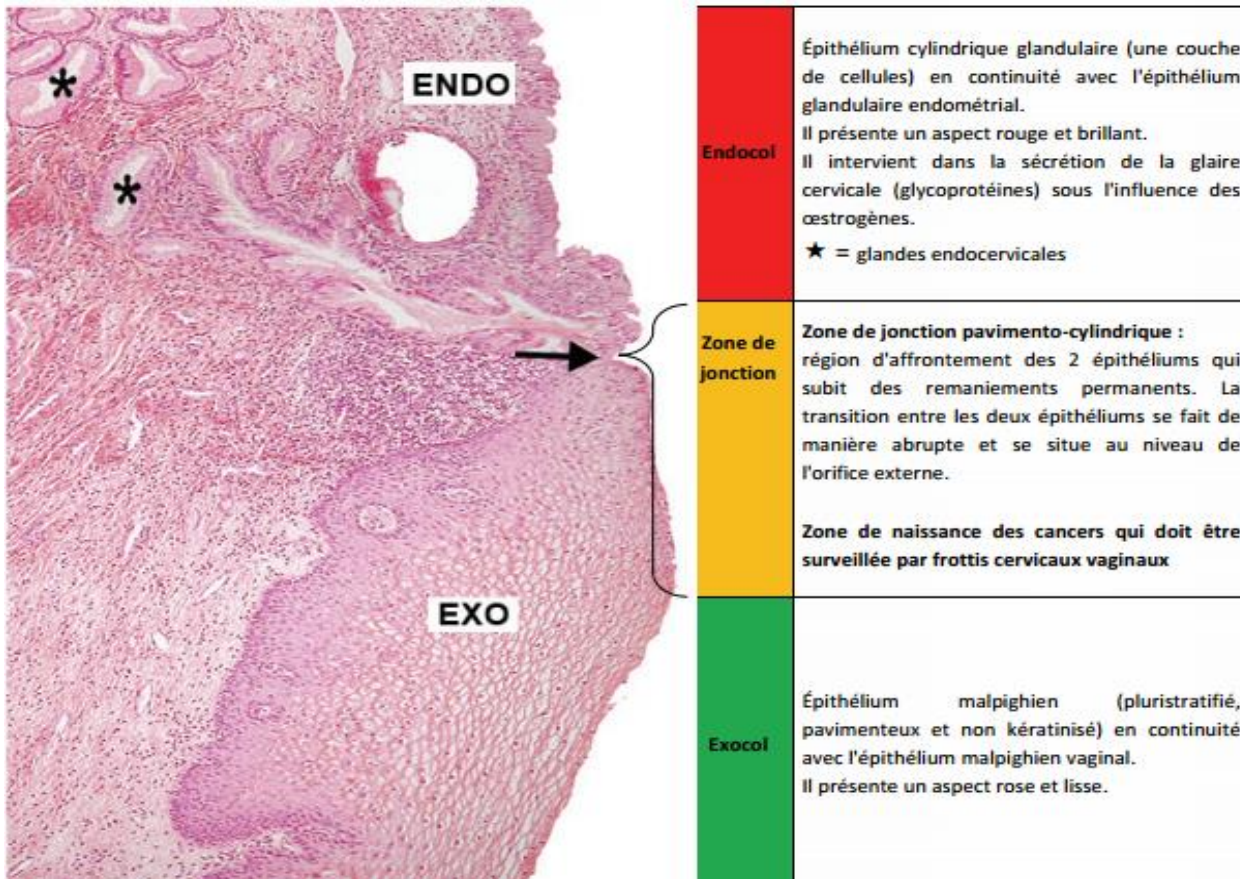
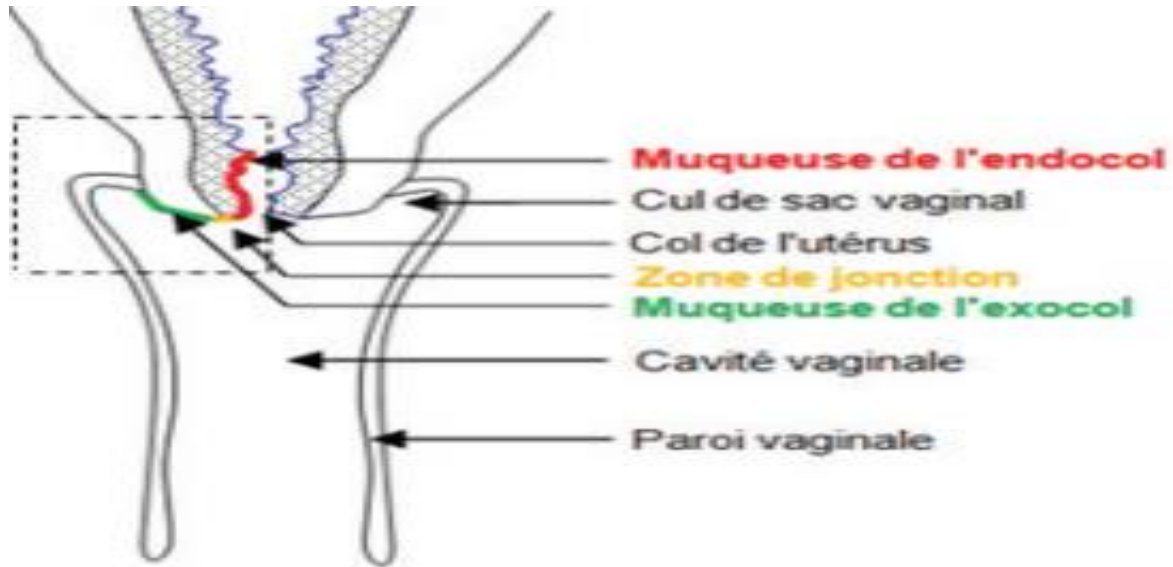


Figure 1.8 : histologie de l'endocol, l'exocol et de la zone de jonction (*Greslin et al., 1998*). .

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

Après transmission, les HPV pénètrent dans les cellules souches de l'épithélium malpighien au niveau de présentes au niveau du col utérin.

90% des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin se développent dans la zone de jonction (*Greslin et al.,1998*).

-les papillomavirus peuvent suivre différents types de cycle :

–soit un cycle d'infection productive à l'origine de tumeurs bénignes : l'ADN viral n'est pas intégré à l'ADN cellulaire mais persiste sous forme d'épisome (molécule d'ADN circulaire qui se réplique de façon autonome dans la cellule) avec la production des virions (*DOORBAR J., 2005*).

–soit un cycle d'infection abortive et transformant : il y a infection mais pas de production de virions infectieux, ce cycle est caractérisé par l'intégration de l'ADN viral au sein du génome cellulaire, la conséquence de cette intégration est le développement de tumeurs malignes (*DOORBAR J., 2005*).

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

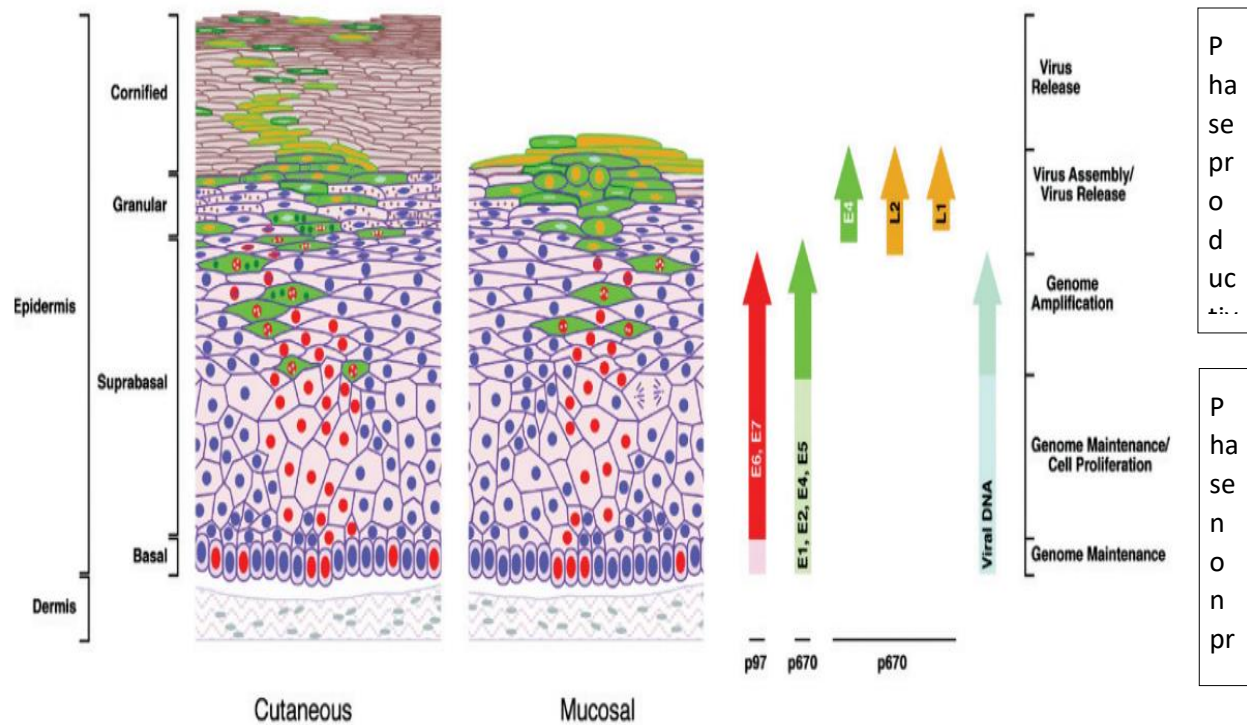


Figure 1.9: L'expression des protéines virales dans les différentes couches de l'épithélium (DOORBAR J, 2005)

3.1. Le développement de la maladie

Les Néoplasies cervicales intra épithéliales (CIN) se développent sur la zone de transformation du col utérin. La zone de transformation est située entre la jonction cylindromalpighienne originelle et la nouvelle jonction cylindro-malpighienne. Les CIN sont caractérisées par une désorganisation architecturale et une prolifération de cellule atypiques plus ou moins différenciées. La sévérité des lésions est évaluée par la hauteur des anomalies cellulaires dans l'épithélium. Ainsi l'extension au tiers inférieur de l'épithélium correspond une CIN 1 ; l'extension aux deux tiers à une CIN 2 et l'extension à toute la hauteur de l'épithélium à une CIN 3. Les CIN constituent un éventail de lésions qui commence par des modifications mineures (CIN 1) et qui progresse vers les CIN 2 ; puis les CIN 3 (dysplasie sévère et le carcinome in situ). Cette évolution n'est pas toujours progressive. Dans certains cas la lésion peut persister ; voire régresser. Les chances de régression sont plus importantes dans les lésions de bas grade (CIN 1) qui

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

régressent dans plus de la moitié des cas. Les risques de progression et d'évolution vers l'invasion augmentent avec la sévérité des anomalies. On estime que 1% des CIN1 et 10 à 15 % des CIN2 vont progresser vers un cancer invasif en l'absence de traitement. La durée de la progression est très variable pour les CIN de haut grade (CIN 2-3) la durée d'évolution vers l'invasion peut aller de 2 à 20 ans (*Baldauf., 2006*).

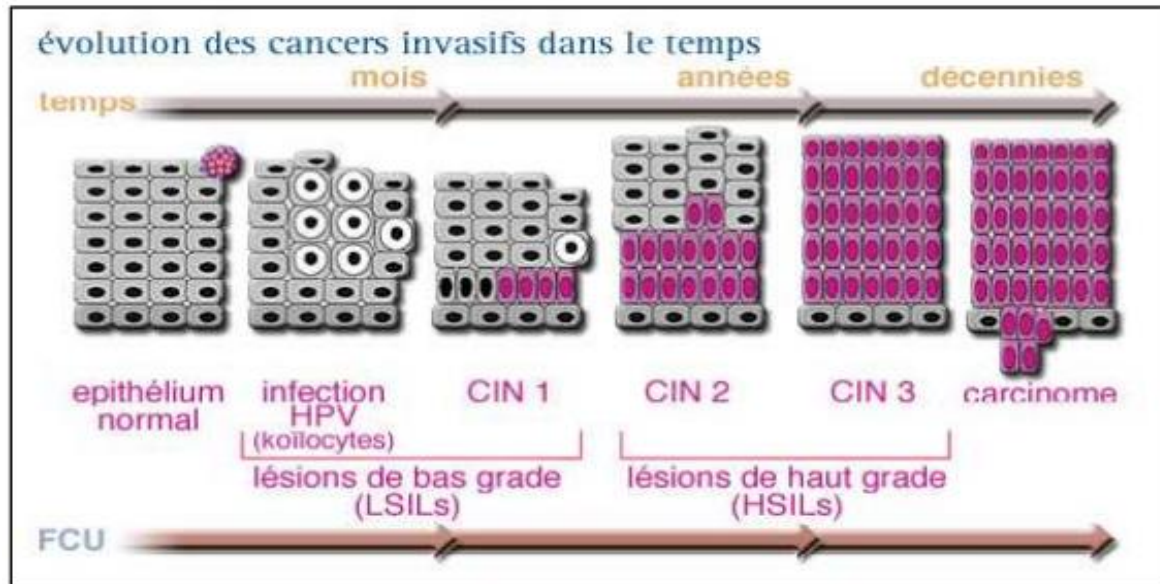


Figure 1.10 : l'histoire naturelle histologique de l'infection aux papillomavirus Humains (*Mougin et al., 2008*)

4. Histoire naturelle du cancer du col utérin

Le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie d'origine infectieuse sexuellement transmissible à évolution lente qui met en général plus de quinze ans à se développer, On distingue deux principaux types de cancer : un carcinome épidermoïde (qui s'est développé à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol), il représente 80% à 90% des cas, et dans 10 à 20% des cas un adénocarcinome (qui s'est développé à partir de l'épithélium cylindrique de l'endocol) [(OMS, 2007), (*Duport, 2008*)]. L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus est étroitement liée à l'histoire de l'infection à Papillomavirus (*Duport, 2008*).

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

La persistance de l'infection par un HPV oncogène à haut risque responsable près de 100% des cas de cancer du col de l'utérus (Walboomers et *al.*, 1999). Cette infection favorisée par certains facteurs se traduit ensuite par des lésions intraépithéliales de différents grades précurseurs du cancer, dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif [(Orth, 2005) ; (OMS, 2007)]. Il existe plusieurs systèmes de classification et de dénomination des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Ils s'appuient tous sur la cytologie et l'histologie : La classification histologique : CIN= (Cervical Intraepithelial Neoplasia) Les néoplasies cervicales intraépithéliales en trois grades (CIN1, CIN2, CIN3) (Richart, 1990). La classification cytologique basée sur le système de Bethesda 2001, qui divise plutôt les lésions pré invasives en deux groupes : les lésions de bas-grade ou (L-SIL) : (Low Squamous Intraepithelial Lesion) lésions malpighiennes intra épithélial de bas grade correspondant à CIN1 et les lésions de haut-grade (H-SIL) : (High-Squamous Intraepithelial Lesion) lésions malpighiennes de haut grade regroupant CIN2 et CIN3 [(Solomon et al., 2002), (OMS ; 2007)].

Pour chaque lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression (de 32 à 57 % en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal, accompagnant la clairance virale, et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, y compris pour les CIN 3 (ne pouvant être dissociées d'un carcinome in situ). La clairance virale est attestée par la non-détection de l'ADN viral par les tests actuellement disponibles (figure 1.11), (Riethmuller, 2002).

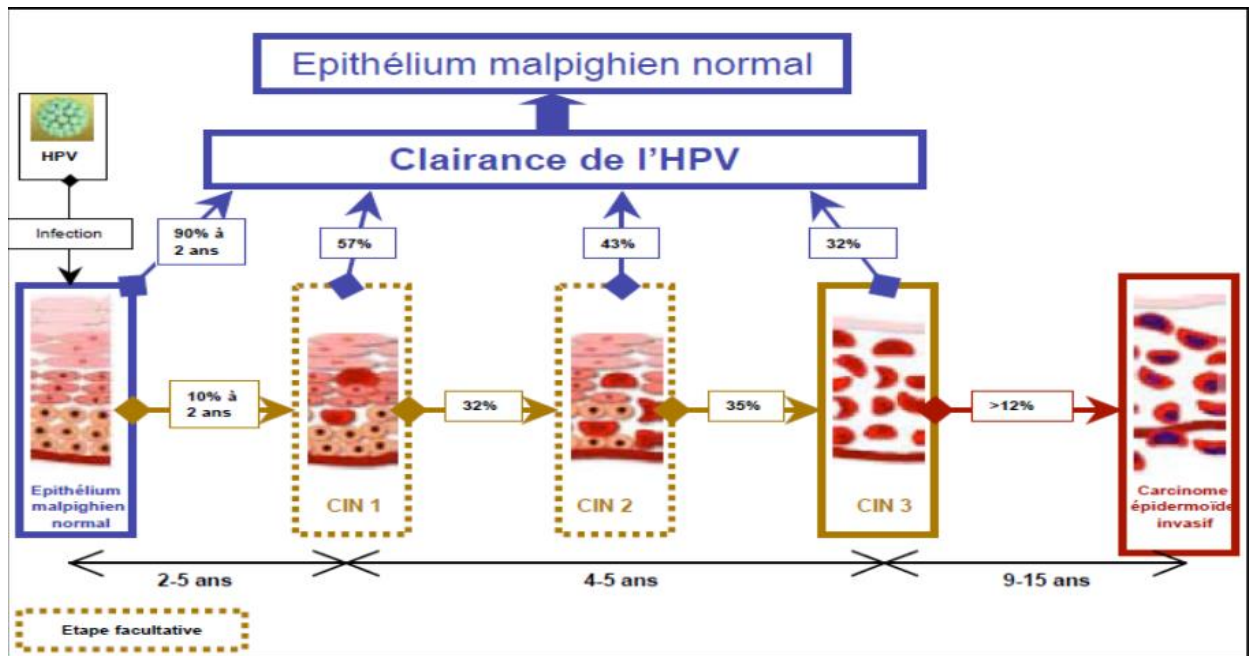


Figure 1.11 : Evolution histologique de l'infection du col par l'HPV (Duport, 2008).

5. Les facteurs de risque

5.1. Les facteurs viraux

• génotype viral

Il est démontré que les femmes qui ont acquis des Papillomavirus à risque (16 ou 18) ont un risque accru de développement de néoplasies cervicales, comparées à celles qui ont été en contact avec d'autres types viraux (Nelly, 2009).

• Charge virale :

une charge virale élevée (une estimation du nombre moyen de génomes viraux par cellule) est associée à une diminution de la probabilité de clairance de l'infection à HPV et est un indicateur de CIN sous-jacente (Nelly, 2009).

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

• **Persistance virale**

Le risque de développer une lésion de haut grade est corrélé à la persistance de l'infection à HPV à risque (*Nelly, 2009*).

Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogenèse.

5.2. Les facteurs environnementaux

- L'âge

La majorité des infections à HPV et en particulier les HPV à haut risque oncogène sont transitoires avant 35 ans. La proportion des femmes concernées par cette infection après 35 ans sont celles qui ont une infection persistante par les HPV à haut risque et pour lesquelles une lésion cervicale actuelle ou future a une forte probabilité d'être détectée. Un âge plus élevé entraîne un taux de clairance plus faible (*Nelly, 2009*).

- Le tabagisme

Le tabagisme actif (+ de 15 cigarettes par jour), ou passif, l'usage des produits du tabac et l'exposition à la fumée secondaire (fumée de tabac ambiante) ont tous deux été associés au développement du cancer du col de l'utérus. La fumée de cigarette contient beaucoup de substances qui causent le cancer (cancérogènes) et qui affectent de nombreuses parties du corps. Les chercheurs ont observé des sous-produits de la fumée de cigarette dans les cellules qui tapissent le col de l'utérus chez les femmes qui fument. On croit que ces substances nuisibles pourraient endommager les cellules et engendrer le cancer du col utérin. Le risque de développer un tel type de cancer augmente selon la durée du tabagisme et le nombre de cigarettes fumées chaque jour (*Ciraru et al., 1999*). Le risque de cancer est deux fois plus élevé chez les fumeuses que chez les non fumeuses (*Hildesheim et al., 2001*).

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

- Les rapports sexuelles

Le facteur de risque le plus important de l'infection au HPV est le comportement sexuel. La précocité des premiers rapports sexuels (moins de 16 ans), du fait de l'immaturité de la zone de jonction exocol-endocol et les partenaires multiples (plus de 4) chez la femme constituent des cofacteurs associés au développement du cancer du col de l'utérus (*Castle et al., 2002*).

Le nombre d'enfants

Les grossesses multiples aient un effet traumatique ou immunosuppresseur cumulatif sur le col de l'utérus, facilitant ainsi la contraction d'une infection par le HPV (*Schneider et al., 1995*).

Un autre mécanisme non absolument exclusif est l'effet hormonal produit par la grossesse sur le col, qui pourrait avoir des incidences sur les éléments génomiques HPV qui sont réceptifs à la progestérone (*Pater et al., 1994*).

La contraception orale

L'utilisation au long cours de contraceptif oraux augmente le risque de cancer avec la durée de prise de contraceptifs oraux : l'augmentation est de 10% pour une utilisation de moins de 5ans, de 60% pour une utilisation de 5 à 9 ans et de 100% pour une utilisation de 10 ans et plus (*Lanz., 2010*).

5.3. Les facteurs endogènes (liés à l'hôte)

Système immunitaire Chez les patients immunodéprimés notamment les femmes infectées par le VIH, ou greffées du rein, la prévalence des infections à HPV est également accrue et ce par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection. Les lésions associées à HPV apparaissent plus précocement chez les femmes VIH positif que chez les femmes immunocompétentes, et elles progressent plus rapidement vers une lésion de

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

haute grade, voire un cancer invasif, et récidivent également plus fréquemment après traitement (*Chiah, 2014*).

Facteurs génétiques

Les molécules du CMH présentent un important polymorphisme génétique. La qualité de Présentation d'un antigène viral donné aux lymphocytes T va dépendre de l'haplotype du CMH qui le prend en charge. Par exemple, certains allèles des gènes du CMH ont été associés à un risque plus élevé de dysplasies ou de cancers, ceci étant dû à une présentation moins efficace des peptides antigéniques aux lymphocytes T et donc à une réponse immunitaire moindre (*Nelly, 2009*).

6. Dépistage du cancer cervical

Le dépistage consiste à examiner toutes les femmes qui ont un risque de cancer du col, mais dont la plupart ne manifestent aucun symptôme.

L'objectif du dépistage est de détecter des lésions précancéreuses qui, en l'absence de traitement, peuvent évoluer jusqu'au stade de cancer.

Il existe plusieurs tests de dépistage du cancer du col. Le frottis conventionnel est un examen cytologique et le seul test de dépistage utilisé à grande échelle, dont on a démontré l'efficacité à réduire l'incidence du cancer du col et de la mortalité associée.

La procédure décrite en 1943 par Papanicolaou consiste à prélever des cellules du col de l'utérus et ensuite étaler et fixer sur une lame puis interpréter dans une structure d'anatomo-cytopathologie, qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle [(*OMS, 2007*) ;(*Duport, 2008*)].

Afin d'améliorer la sensibilité du frottis conventionnel, le frottis en couche mince a été introduit au milieu des années 1990. Ce perfectionnement de la cytologie conventionnelle est de plus en plus utilisé dans les milieux disposant de ressources élevées. Au lieu d'étaler les cellules cervicales sur une lame, elles sont transférées directement de la brosse dans un flacon de liquide conservateur pour éviter la perte des cellules cervicales.

[Généralités Sur Le Cancer Du Col De L'utérus]

L'échantillon est ensuite envoyé au laboratoire qui se chargera de préparer le frottis. L'avantage de ce procédé, c'est que le même échantillon pourra également servir à la recherche d'ADN de l' HPV(OMS, 2007).

Les recommandations actuelles sont d'effectuer un frottis à partir de l'âge de 25 ans, pouvant débiter à 20 ans en cas d'activité sexuelle débuté précocement. Les frottis sont réalisés annuellement au départ, puis tous les 3 ans après 2 frottis normaux à un an d'intervalle et poursuivis jusqu'à l'âge de 65 ans. En cas de frottis anormal, la conduite à tenir dépend du type d'anomalie observée. Si le frottis indique une lésion de haut grade (HSIL), la patiente devra bénéficier d'un examen colposcopique pour analyse histologique (Segondy,2013), elle consiste à examiner le col de l'utérus, le vagin et la vulve au moyen d'un colposcope qui permet d'observer le col de l'utérus sous un fort éclairage avec grossissement, et de distinguer ainsi les différents motifs cellulaires dans la couche épithéliale et les vaisseaux sanguins environnants. La colposcopie a une sensibilité élevée (autour de 85%) et une spécificité d'environ 70%. En revanche, il ne faut pas l'utiliser comme outil de dépistage, sa réalisation est indispensable pour diriger les biopsies et par conséquent aboutir au diagnostic histologique (OMS, 2007).La biopsie doit intéresser la ligne de transformation où la majorité des lésions précancéreuses du col débutent(OMS, 2007) .

La prévention secondaire représentée par le dépistage du cancer du col utérin, malgré son succès, reste encore très imparfaite. En effet, le frottis cervico-utérin (FCU) et son analyse cytologique sont des méthodes très opérateurs et lecteurs- dépendants, avec une sensibilité limitée obligeant à des répétitions de prélèvement et surtout générant un taux non négligeable de faux négatifs (Riethmuller et *al.*, 2008).

Afin d'améliorer les performances du dépistage et du fait de l'étroite implication de l'HPV dans la survenue de lésions cancéreuses et précancéreuses, la détection de génome du virus HPV a été proposée pour triage des patientes porteuses d'un virus à haut risque (Mergui et *al.*, 2005).Des techniques de biologie moléculaire se sont progressivement imposées pour le diagnostic des infections par HPV (Blanc, 2005).

CHAPITRE II

PATHOLOGIES DU COL UTERIN

1. Malformation et déformation

Lorsque l'environnement d'une cellule ou d'un tissu est modifié par des circonstances physiologique ou pathologiques ; la cellule doit s'adapter aux nouvelles conditions et acquérir un nouvel équilibre ce qui conduit à certaines transformations structurales de la cellule ou de certains de ses constituants (**C. Marsan et al, 1991**) Ces phénomènes peuvent être réversibles lors du retour aux conditions antérieures. Si les limites de la réponse adaptative sont dépassées, ou que celle-ci est impossible, on observe alors des lésions cellulaires.(**H. Mahfouf, K. Bouzid – 2004**) Les principales réponses adaptatives d'une cellule et d'un tissu sont :

1.1. Ectropion

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 obstétriques). L'ectropion du col a une tendance spontanée à évoluer vers la réparation.(**Carola Strang,2010**)

-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 œufs de Nabouth, petits nodules blanchâtres, jaunâtre où bleuâtres, sans gravité (**Carola Strang,2010**).

-la réépithélialisation peut évoluer vers un épithélium dysplasique.(**R Hould, 1984**)



Figure 2.1 : Ectropion : La zone de jonction est externe.(colpo. Dr A.Boudriche).

1.2. La sténose

La sténose cervicale est un rétrécissement du passage du col de l'utérus (la partie basse de l'utérus). Donc le passage du col de l'utérus (entre le vagin et le corps principal de l'utérus) est étroit ou complètement fermé (Traoré S, 2004).

La sténose cervicale a généralement pour origine une maladie ou une autre situation, telle que :

- La ménopause, du fait que les tissus du col de l'utérus s'amincissent (atrophie)
- Un cancer du col de l'utérus ou de la paroi de l'utérus (cancer de l'endomètre)
- Une intervention chirurgicale du col de l'utérus, par exemple, réalisée pour traiter les modifications précancéreuses du col de l'utérus (dysplasie)

[Pathologie de col utérin]

- Des procédures qui détruisent ou enlèvent la muqueuse utérine (ablation de l'endomètre) chez les femmes atteintes de saignements vaginaux persistants
- Une radiothérapie pour traiter le cancer du col de l'utérus ou de l'endomètre

Chez les femmes qui ont toujours des cycles menstruels, du sang menstruel mêlé à des cellules de l'utérus peut refluer dans le pelvis, causant éventuellement une endométriose.

Dans de rares cas, la sténose cervicale provoque une accumulation de sang dans l'utérus (hématométrie) (Traoré S, 2004).

Dans de rares cas, du pus peut également s'accumuler dans l'utérus, en particulier si la cause de la sténose est un cancer du col de l'utérus ou de l'endomètre. L'accumulation de pus dans l'utérus est appelée pyométrie. (Traoré S, 2004).

2.L'inflammation :

L'inflammation correspond à l'ensemble des réactions tissulaires à toute agression bactérienne, virale, mycosique, parasitaire, chimique, physique ...

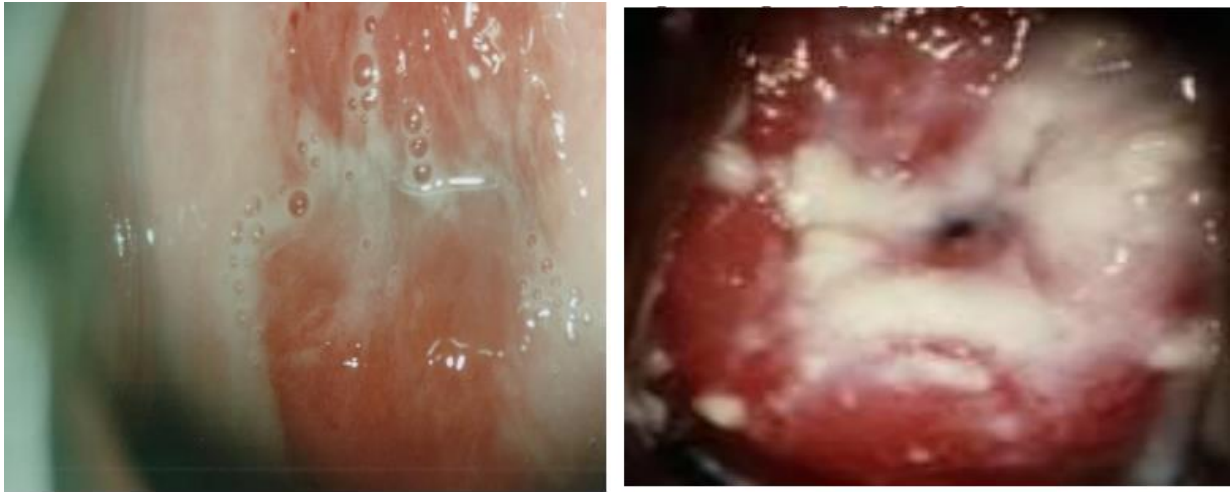
Les infections génitales basses sont fréquentes, dominées par les cervicovaginites.

Les germes responsables des inflammations du col utérin ou cervicites sont très variés: viraux, bactériens, mycosiques, parasitaires.

Ces agents déterminent des inflammations banales sans traduction cytomorphologique particulière ou spécifiques dont l'examen permet un diagnostic étiologique précis par l'identification du germe (**D.Hammouda,2004**).

Certains cofacteurs favorisent la survenue de ces infections, notamment : le diabète, la grossesse, le Dispositif Intra Utérin (DIU), les traitements par antibiothérapie au long cours, la corticothérapie ou les immunosuppresseurs.

Leur symptomatologie clinique se traduit essentiellement par des leucorrhées d'odeur, d'abondance, de couleur variées. Celles-ci peuvent s'accompagner de prurit, de brûlures vulvo-vaginales ou mictionnelles. (**D.Hammouda et al 2004**).



**a. Infections bactériennes (*Trichomonas vaginalis*)
(*Candida albicans*)**

b. Infection mycosique



c. Infections virales (*Papilloma Virus Humain*)

Figure 2.2 : Les différents infections du col utérin .(colpo. Dr A.Boudriche).

2.1. Cervicite aiguë

C'est une cervicite infectieuse presque toujours causée par un virus, généralement une maladie sexuellement transmissible (IST) comme le papillome, la gonorrhée les

[Pathologie de col utérin]

chlamydia. On la traite en règle générale en prenant des médicaments antiviraux. **(Rennio.R , 2006)**

2.2. Cervicite chronique

cervicite non infectieuse peut être provoquée par de nombreuses choses, y compris des objets étrangers, par exemple des appareils intra-utérins et des diaphragmes, une réaction allergique au latex après des rapports sexuels protégés, par des poires de lavement et d'autres produits qui peuvent irriter le vagin et le col de l'utérus. Elle est généralement traitée en prenant des antibiotiques et en retirant l'objet qui l'a provoquée (Charlie C et al, 2019)

2.3 cervicite inguinal

est une maladie sexuellement transmissible rare provoquée par la bactérie Klebsiella granulomatis , que l'on appelait Calymmatobacterium , elle se manifeste par une infection chronique et une fibrose des organes génitaux ,le granulome inguinal produit généralement une grosseur (nodule) rougeâtre indolores ,apparaissent environ 10 à 40 jours après le contact avec la bactérie, sur les organes génitaux (Charlie C et al,2019).

Le traitement par des antibiotiques est généralement efficace(**Olivier Bouchaud,et al, 2019**).

2.4. Tuberculose cervicite

c'est une maladie infectieuse transmissible et non immunisante, avec des signes clinique variables. Elle est provoquée par une mycobactérie du complexutuberculosis correspondant a différents germes et principalement mycobactérie tuberculosis (**L. Frappart et al ,2000**).

3. Dystrophies

Trouble tissulaire ou cellulaire généralement réactionnel et réversible, de nature bénigne. A opposer à la dysplasie. La dystrophie est souvent d'origine hormonale ou métabolique voire due à un traitement (laser, radiothérapie...). La radiothérapie peut induire des modifications cellulaires impressionnantes (dystrophies post-radiques) posant des problèmes de diagnostic cytologique difficile. (**Gompel, LG. Koss, 1996**)

3.1. Métaplasie cervicale

Changement réversible dans lequel un type cellulaire est remplacé par un autre type cellulaire qui peut représenter une substitution adaptative de cellules sensibles à des stress, par des cellules plus capables de supporter un environnement hostile. (**M. Bibbo: 1997**)

3.2. Dysplasie cervicale

C'est une déviation de la métaplasie avec un trouble de la maturation cellulaire, pouvant conduire au cancer, principal facteur étiologique est l'infection par Human Papilloma Virus (**R.J. Kurman, D. Solomon, 1994**)

Les C I N correspondent aux dysplasies (terme introduit par Regan, repris par l'OMS). Selon **Richart**, CIN et CIS (Cancer In Situ) sont une seule et même maladie ne variant que par le degré de sévérité ; le carcinome in situ est inclus dans la CIN-3. Il est admis que toute dysplasie peut, à plus ou moins long terme, progresser vers un CIS, puis vers le cancer invasif.

Histoire naturelle (histologique) de l'infection à HPV

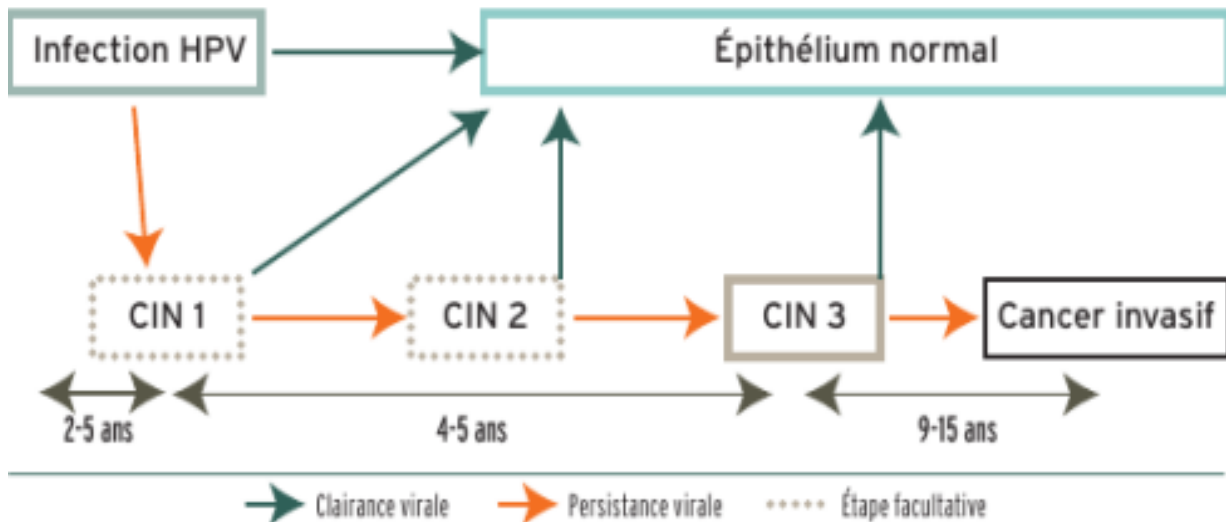


Figure 2.3 : Histoire naturelle (histologique) de l'infection à HPV (hind, 2006)

4. Tumeurs bénignes

C'est le frottis cervical et la colposcopie associés à la biopsie qui permettent de faire le diagnostic et d'éliminer une lésion précancéreuse ou cancéreuse (Beaudin., et al,

2014).

4.1- le polype cervical : c'est l'extériorisation de l'épithélium glandulaire qui vient alors recouvrir l'exocol, on peut le réduire par vaporisation laser ou électrocoagulation. (Beaudin.S, 2015)

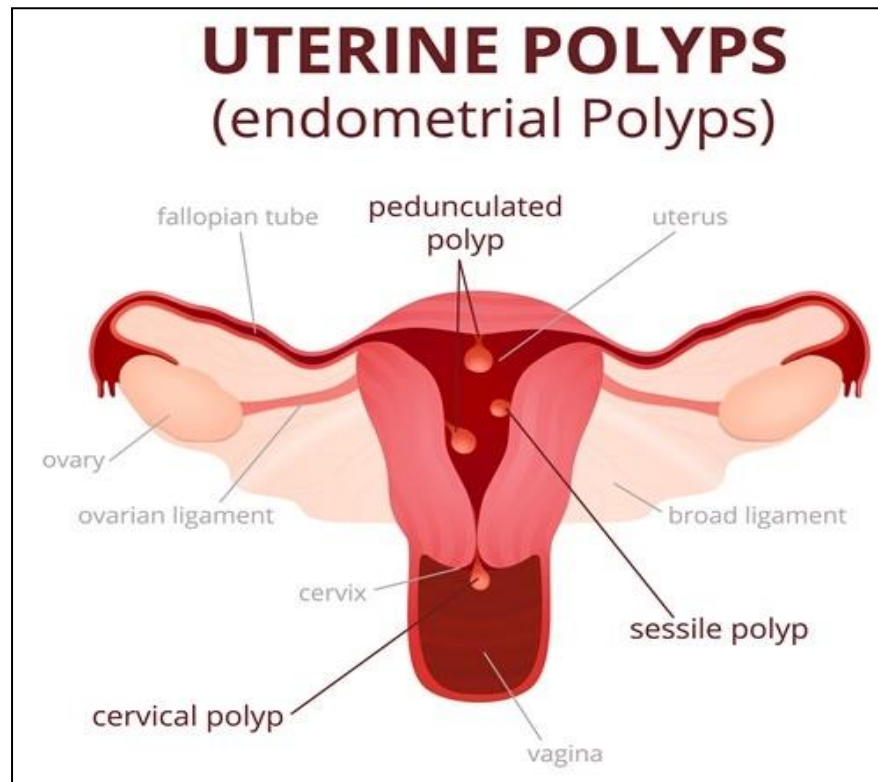


Figure 2.4 : Catégorie des polypes utérins (Henno, 2014)

4.2. Les condylomes

Il s'agit d'une lésion liée à l'infection par le papillomavirus (HPV). Les condylomes peuvent être végétants et papillaires (condylome acuminé) mais dans la majorité des cas, au niveau du col utérin, il s'agit d'une lésion plane : le condylome plan, qui se développe à partir de la zone de jonction à la fois sur l'exocol et dans l'endocol. Les virus impliqués sont le plus souvent HPV6 et 11 (sur les lésions à faible potentiel d'évolutivité vers le risque de malignité) mais aussi, moins fréquemment HPV16, HPV18, HPV33 (qui sont responsables des lésions à risque d'évolutivité vers la malignité plus important). Ces derniers types de virus sont presque constamment retrouvés dans le génome des cellules malignes à ce niveau. La filiation condylome, lésions précancéreuses et carcinome est bien admise actuellement. Le condylome se traduit cytologiquement par la présence de koïlocytes, de cellules dyskératosiques et

[Pathologie de col utérin]

parakératosiques, d'anomalies nucléaires évocatrices (noyaux viraux)..(, Gompel K, 1996)



Figure 2.5 : Condylome (Bouhadef, 2006)

5. Tumeurs malignes primitives

Les lésions débutent à la zone de jonction, zone de transformation puis évoluent de différentes manières :

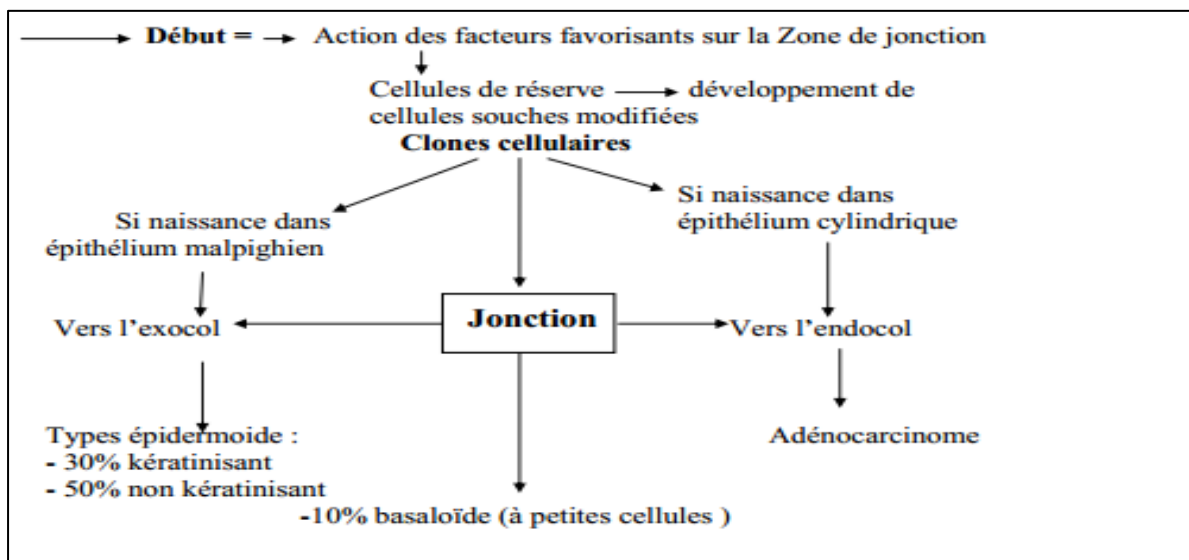


Figure 2.6 : Evolution des lésions à partir de zone de jonction (Bouhadef., et al 2006)

[Pathologie de col utérin]

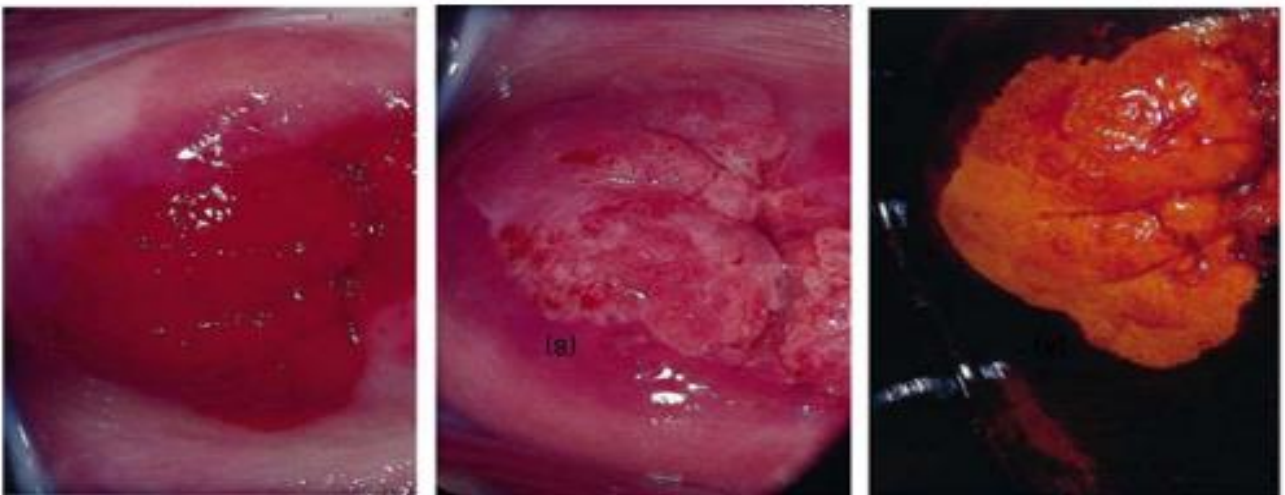
5.1. Carcinome épidermoïde invasif (ou malpighien)

On parle de cancer invasif lorsque la tumeur envahit la membrane basale et pénètre dans le chorion ou le stroma sous-jacent qui est normalement intact dans les lésions intra-épithéliales, le caractère invasif ne peut être affirmé que sur un document histologique, l'invasion du stroma dépasse 5 mm en profondeur (**Sankaranarayanan R, 1999**).

5.2. Adénocarcinome

Le concept adénocarcinome in situ (AIS) a été introduit en 1953. Il est en relation avec l'humanpapilloma virus à haut risque le plus fréquemment (HPV 18) Il survient chez la femme asymptomatique à la quatrième décennie soit 10 à 15 ans avant la survenue de l'adénocarcinome invasif.

L'adénocarcinome in situ est une lésion glandulaire non invasive de haut grade caractérisée par une augmentation du volume nucléaire, une hyperchromasie, une chromatine anormale, une pseudostratification et une activité mitotique (**Riotton., et al, 1973**).



a-Zone rouge congestive

b- forte réaction après application absence de réaction

d'acide acétique après application de Lugol

Figure 2.7 : Aspect colposcopique d'un cancer in situ : transformation atypique de grade 2. (Juan, 2011)

6. Tumeurs secondaire

Ce sont les lésions tumorales à partir de cellules ayant migré à partir d'une tumeur primitive .

Le cancer du col a tendance à se propager en premier lieu aux tissus et organes voisins du col, parmi lesquels le vagin, l'utérus, la vessie, le rectum... Ensuite, il atteint souvent les ganglions lymphatiques situés dans la région du col. Enfin, des métastases peuvent se former dans les ganglions situés à distance et dans d'autres organes: les poumons sont les plus fréquemment touchés, mais tous les organes et tissus peuvent aussi être le siège de métastases (foie, os, péritoine...) (*Jean-Philippe Vuillez 2003*).

7. Diagnostic clinique des carcinomes du col

Si le cancer du col est dépisté au premier stade asymptomatique, il peut être guéri dans la quasi totalité des cas par la chirurgie ou la radiothérapie. Il est encore plus important de noter que le dépistage précoce des lésions précancéreuses par examen cytologique est l'axe principal de la lutte mondiale contre la maladie (**EL aarji N 2014**).

7.1. Signes cliniques

Il est possible que le cancer du col utérin ne cause aucun signe ni symptôme aux tout premiers stades de la maladie .les symptômes apparaissent souvent une fois que la tumeur s'est développée dans les tissus et organes voisins. D'autres affection médicales peuvent causer les mêmes symptômes que le cancer du col de l'utérus..(**Bouhadeb, et al 2004**)

Les signes et symptômes du cancer du col de l'utérus comprennent ceux-ci

- Saignements vaginaux anormaux ,entre les menstruation, après la ménopause et a la suite de relation sexuelles(post coïtal)
- Ecoulement vaginal malodorant (leucorrhée)
- Menstruations inhabituellement longues (ménorragie)ou abondantes (hyperménorrhée)

[Pathologie de col utérin]

- Saignement après un examen pelvien ou une toilette vaginale.
- Douleur lors des relation sexuelles (dyspareunies)
- Difficulté a uriner(dysurie)
- Fuite d'urine ou de selles par le vagin
- Douleur dans la région pelvienne ou le bas du dos, qui peut descendre le long d'une ou des deux jambes.
- Enflure des jambes, souvent d'une seule jambe.
- Anorexie
- Perte de poids
- Douleur de thorax ou des os
- Asthénie. (**Maingon P., et al 2005**)

7.2. Examen clinique

7.2.1. Examen cytologique :

C'est un test de dépistage de cancer du col de l'utérus, basé principalement sur le frottis cervico utérin(FCV)

IL consiste à l'étaler sur une lame de verre du produit d'un grattage abrasif ou exfoliateur, d'une surface muqueuse ou cutanéomuqueuse. Ce produit, fixé, coloré, est destiné à une lecture au microscope optique qui reconnaîtra le nombre, ou du moins les proportions, des différentes cellules, leur origine, leur structure et leurs anomalies éventuelles (**Ferenczy A.** 1996).

7.2.2. Examens histologiques

- Colposcopie :

La Colposcopie occupe aujourd'hui une place de choix dans le dépistage et le diagnostic des infections à HPV à cause de sa grande sensibilité dans ce domaine ;elle reconnaît le caractère des lésions de cette infection.(**Gabe R,** 1968)

- **La biopsie cervicale**

La biopsie cervicale permet une étude histopathologie qui aboutit, en général à un diagnostic de certitude. Le lieu du prélèvement est important pour un diagnostic fiable. Il est utile de prélever en zone saine-zone pathologique (**Bouhadeb A, 2006**)

- **Test HPV**

Le test HPV permet de prouver la présence de virus à l'origine de la plupart des cancers du col. Le test combiné comportant frottis plus test HPV augmente la sensibilité du dépistage conventionnel, ramenant la sensibilité de détection à près de 100%. La détection des HPV à haut risque oncogénique est un outil indispensable à la prise en charge des lésions du col utérin. Dans les années à venir, les techniques de biologie moléculaire serviront probablement dans le suivi de ces lésions du col utérin, (**Bouhadeb A, 2006**)

8. Classification des cancers du col utérin

Les cancers du col utérin progressent généralement vers le bas (col de l'utérus et vagin), vers le haut (corps utérin) et latéralement vers les tissus qui entourent l'utérus. La propagation se fait aussi par les vaisseaux sanguins et lymphatiques, l'atteinte des organes de voisinage (vessie et rectum) est beaucoup plus tardive, la classification **FIGO** repose sur les données des examens (**Lanz., 2010**).

[Pathologie de col utérin]

8.1. Classification FIG

Tableau 1 : classification FIGO simplifiée des lésions cancéreuses de col de l'utérus

Stade FIGO	Description	Illustration schématique en vue frontale et sagittale
Stade 0	Carcinome in situ	
Stade I Tumeur limitée au col utérin	IA micro-invasive.	IA1 → ≤ 3 mm ↓ ≤ 7 mm
	IB invasive vraie.	IA1 → 3-5 mm ↓ ≤ 7 mm IB1 ≤ 4 cm IB2 > 4 cm
Stade II Tumeur dépassant les limites du col utérin mais sans atteindre les parois pelviennes. Elle affecte le vagin, mais pas au-delà de ses deux tiers supérieurs.	IIA Pas d'atteinte *paramétriale évidente. L'invasion touche les deux tiers supérieurs du vagin.	IIA1 ≤ 4 cm IIA2 > 4 cm
	IIB Atteinte paramétriale évidente, mais la paroi pelvienne n'est pas touchée.	
Stade III (Atteinte de la paroi pelvienne) Les stades précédents associés à	IIIA l'extension de la tumeur au tiers inférieur du vagin. Pas d'atteinte de la paroi pelvienne.	IIIA
	IIIB l'extension de la tumeur à la paroi pelvienne.	IIIB
Stade IV Extension de la tumeur au-delà du petit bassin. Les stades précédents associés à	IVA l'extension de la tumeur aux organes voisins (rectum, vessie et au-delà du petit bassin).	IVA
	IVB l'extension de la tumeur aux organes éloignés.	IVB

Légende : Les zones cancéreuses sont représentées en vert

Source : <http://screening.iavc./viaviliappendx1.php?lang=2>

9. Traitement du cancer du col

9.1. Traitement du cancer du col au stade 0

A fin d'empêcher les cellules précancéreuse qu' elle ne deviennent pas cancéreuses, le médecin examine directement le col de l'utérus avec un microscope spécialisé. Au besoin, le médecin pourra alors effectuer une biopsie du col de l'utérus afin de confirmer la présence des cellules anormales et d'évaluer leur gravité . Parfois, un suivi régulier en colposcopie est suffisant pour certaines anomalies légères. Les anomalies graves au précancéreuses nécessitent généralement un traitement (C. Marsan et al, 1991).

Electrochirurgie

Un courant électrique agit comme un scalpel pour éliminer les cellules anormales

chirurgie laser

Des rayons lumineux très puissants sont dirigés vers les cellules précancéreuses pour les détruire.

cryothérapie

On utilise le froid extrême pour détruire les cellules anormales

conisation chirurgicale

Le médecin retire un fragment du col en forme de cône, afin d'enlever les cellules anormales. Ce traitement s'effectue généralement en salle d'opération.

Hystérectomie

[Pathologie de col utérin]

Dans certain cas, cette chirurgie majeure qui consiste à retirer complètement l'utérus, doit être envisagée (Carola S, 2010)

9.2. Traitement du cancer envahissant du col

Quand les cellules précancéreuses ont progressé et qu'elles sont devenues cancéreuses, des traitements plus vigoureux doivent être considérés. Le choix de traitement dépend entre autres de la localisation de la tumeur, de sa taille et de la volonté ou non de la patiente d'avoir des enfants (Société canadienne du cancer, 2017).

9.2.1 Chirurgie

On procède à l'ablation de la tumeur et de tissus voisines. L'intervention peut se limiter à une zone restreinte, dans le cas de cancers très précoces. L'hystérectomie s'avère toutefois généralement nécessaire. Pour certaines tumeurs plus avancées, le médecin devra effectuer une hystérectomie radicale avec ablation complète de l'utérus. Mais également d'une partie du vagin, des tissus adjacents à l'utérus et des ganglions lymphatiques (L. Frappart, et al, 2000).

9.2.2. Radiothérapie

Radiothérapie consiste à diriger des rayons ionisants vers les cellules cancéreuses pour les détruire (Carola S, 2010).

9.2.3. Chimiothérapie

Les agents chimio thérapeutiques sont des médicaments qui s'attaquent aux cellules cancéreuses afin de les détruire. Elle peut être combinée avec la radiothérapie, afin de rendre les traitements plus efficaces (Carola S, 2010).

9.3. Le cancer du col récidivant

Les récurrences peuvent être pelviennes ou vaginales. Ces dernières se manifestent surtout par des leucorrhées ou des saignements vaginaux (MARTEL P et al, 2000)

La prise en charge thérapeutique des récurrences est difficile. Elle dépend avant tout de la localisation de la récurrence et du traitement antérieur (SMILEY L et al, 1992).

Les récurrences pelviennes et lombo-aortiques peuvent être traitées par radiothérapie (irradiation externe et/ou curiethérapie) si la récurrence survient en territoire non irradié. Ce traitement peut avoir un but curatif pour une récurrence limitée ou un but palliatif, antalgique et décompressif pour une récurrence massive (GERBAULET A, 1997)

Le traitement des récurrences vaginales doit tenir compte du volume de la récurrence et d'une irradiation antérieure : - Une curiethérapie vaginale de rattrapage ou - Une colpectomie subtotale ou totale (DAVY L et al., 1992).

10. Suivi

Le médecin traitant joue un rôle essentiel dans le suivi. Il y participe en lien avec les autres intervenants que sont le gynécologue, le chirurgien, l'oncologue médical, l'oncologue radiothérapeute, le radiologue, le pathologiste, le gynécologue obstétricien, l'urologue, le médecin compétent en sexologie ou encore le médecin du travail.

D'autres professionnels peuvent intervenir dans le suivi comme le psychologue, l'assistant social ou le médecin généraliste

Le suivi repose sur des consultations médicales, le médecin réalise un examen clinique et gynécologique et interroge également la patiente sur son état de santé. (OMS, 2010)

, un suivi est mis en place pour :

[Pathologie de col utérin]

- Détecter et traiter d'éventuels effets indésirables liés au traitement,
- Améliorer la qualité de vie, y compris sur le plan de la sexualité,
- Dépister un éventuel second cancer (vulve et vagin notamment).(OMS, 2011).

-Pour les patientes qui ont reçu un traitement conservateur de l'utérus, le frottis de surveillance est systématique au bout de 6 mois, puis 12 mois puis il est réalisé tous les ans. Dans les autres situations, le frottis n'est pas recommandé de manière systématique. C'est notamment le cas pour les patientes qui ont été traitées par radiothérapie car ce traitement rend difficile l'interprétation du frottis.

Les consultations sont généralement programmées tous les 4 mois pendant 2 ans ; puis tous les 6 mois pendant 3 ans ; puis annuellement.

Le médecin adapte ce rythme à la situation de la patiente et lui indique également les signes qui doivent l'amener à consulter en dehors des rendez-vous programmés (OMS, 2010).

CHAPITRE III

Les papillomavirus humain (HPV)

[Les papillomavirus humain (HPV)]

1.1 ÉPIDÉMIOLOGIE

1.1.1 Prévalence de l'infection au HPV

La prévalence de l'infection au VPH varie selon le pays et la population étudiée : le HPV est retrouvé au niveau du col de l'utérus chez 5 à 50 % des femmes asymptomatiques d'âge reproductif (Franco 1997). Dans l'analyse des résultats des études épidémiologiques, il est nécessaire de mentionner que la performance des tests utilisés n'est pas égale, certains tests utilisés étant moins sensibles (ex : *Hybrid Capture* en tube) ou susceptibles à la contamination (ex: PCR) (Cuzick1999).

Les pays avec la prévalence du HPV la plus basse sont l'Italie et l'Espagne, où environ 5% de la population générale est infectée (De Sanjosé 2000, Muñoz, 1996, Tenti 1999). Dans la majorité des autres pays, la prévalence du HPV dans la population générale varie entre 10 et 20 % (Muñoz, 1996, Kjaer 1990, Clavel, 1998, Franco 1999, Herrero 2000, Muñoz2001).

Les femmes jeunes sont les plus à risque d'avoir une infection au HPV. Ainsi, les études menées auprès d'étudiantes universitaires américaines ou de jeunes femmes ont mis en évidence des prévalences du HPV particulièrement élevées, soit de 26 à 39 % (Ho 1998, Kotloff 1998, Peyton 2001).

La séroprévalence du HPV est un indicateur moins fiable de l'ampleur de l'épidémie car elle ne distingue pas l'infection antérieure (résolue ou non) d'une infection actuelle. De plus, seulement environ la moitié des personnes infectées développent des anticorps circulants (Shah 1997). Aux États-Unis, l'étude NHANES III a identifié une séroprévalence du HPV 16 de 13% dans la population générale, plus élevée chez les femmes (17,9 %) et chez les personnes d'origine africaine (19,1 %) (Stone 2000). Dans un groupe de 672 femmes américaines la séroprévalence du HPV 16 était de 22,2 % (Daling 1996) et, parmi les patients (en majorité des hommes) d'une clinique ITS de

[Les papillomavirus humain (HPV)]

Nouvelle Orléans, 36,1 % avaient des anticorps contre le HPV 16 et 31,6% en avaient pour les HPV 6 et 11 (Slavinsky 2001).

1.1.2 Incidence de l'infection au HPV

Selon la revue de Tortolero-Luna (1999), l'incidence de l'infection au HPV dans la population générale varie entre 8 et 20 % par année. Dans les études longitudinales récentes réalisées surtout chez des jeunes femmes, l'incidence annuelle est située entre 14 % et 24 % et celle sur trois ans est de 43-55 % . Plus spécifiquement, l'incidence de l'infection au HPV 16 est de 4 % sur 18 mois dans un échantillon de la population générale du Brésil (Franco 1999) et de 4,5 % par année en Finlande, dans un groupe de femmes de moins de 25 ans (Kibur 2000a).

Selon Collins (2002), le temps moyen d'acquisition de l'infection après la première relation sexuelle est de 2,6 mois. Par la suite, l'incidence de l'infection au HPV diminue avec l'âge. Ainsi dans l'étude de Kibur (2000a) l'incidence annuelle de l'infection au HPV 16 était de 13,8 % chez les femmes de moins de 17ans et de 1,3% entre 23 et 25 ans.

Selon Verdon (1997), le risque à vie d'avoir une infection au HPV est de 79 %. Dans un groupe de jeunes femmes, étudiantes de collège, 60 % ont eu au moins un épisode d'infection au HPV pendant un suivi moyen de 2,3 ans (Ho 1998).

2. Descriptions et caractéristiques

Les HPV sont des virus de petite taille (de 45 à 55 nm de diamètre), non enveloppés, composés exclusivement de protéines virales (Aubin, 2003), présentées par 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique (Mougin et al. ,1997).

Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin de 8 000 paires de bases environ (Monsonogo, 2006). Ils se répliquent dans le noyau cellulaire.

[Les papillomavirus humain (HPV)]

Ils sont particulièrement résistants dans le milieu extérieur (froid, solvants organiques, détergents) (Bernard *et al.*, 2010)

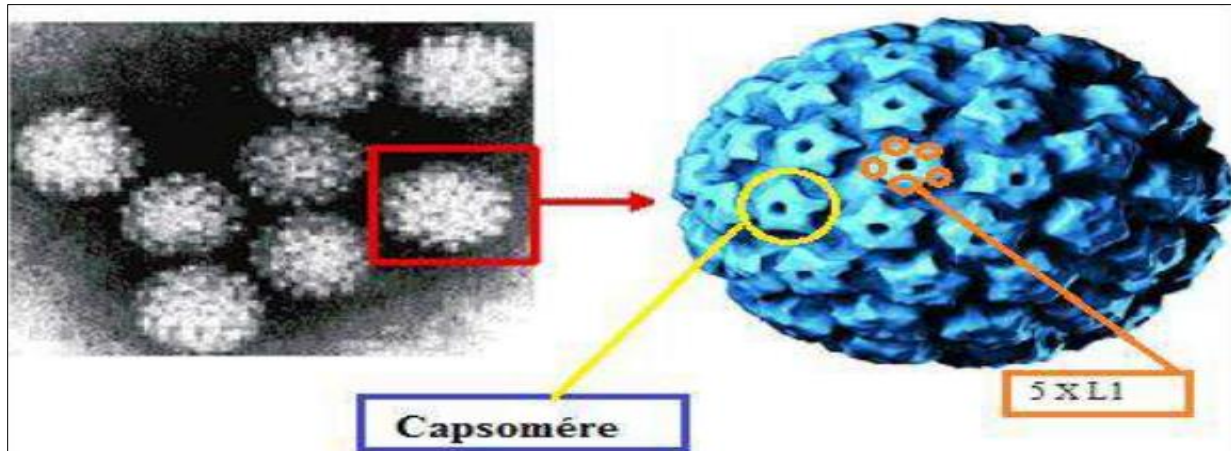


Figure 3.1 : représentation d'une particule virale de HPV : modèle Atomique de la capside et modèle schématique (Bousarghin, 2009).

2.1. La capside

La capside des HPV, à symétrie icosaédrique est constituée de 360 molécules L1 (protéine majeure) en association avec 12 copies de la protéine L2 par virion. Elle comporte 72 capsomères, chacun est formé de 5 protéines L1 et une molécule L2 (Pereira *et al.*, 2009).

[Les papillomavirus humain (HPV)]

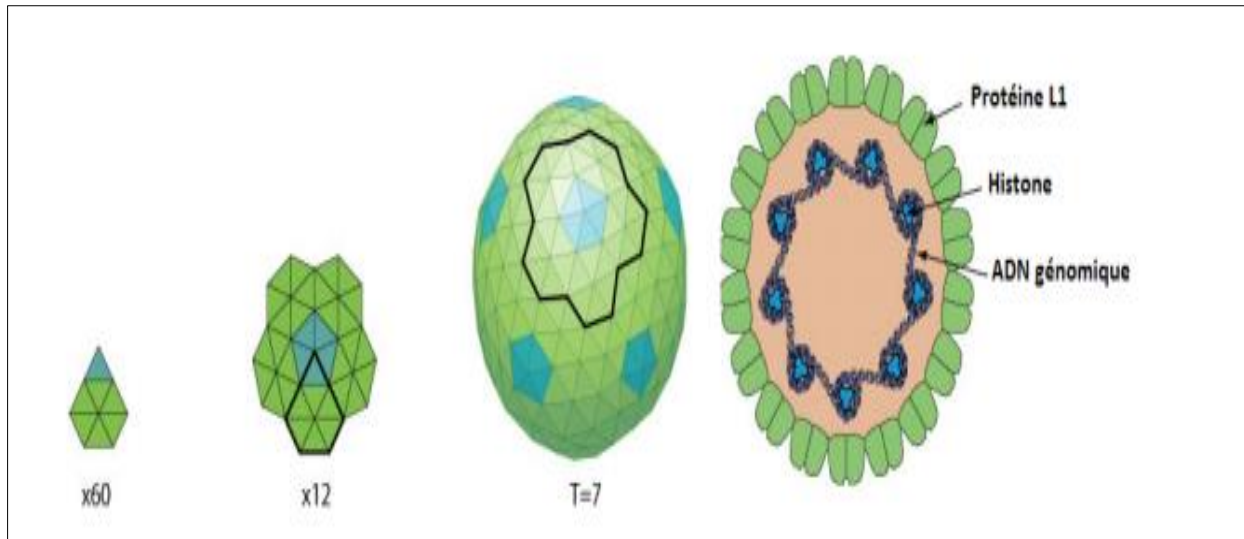


Figure 3.2 : Structure de la capside des papillomavirus (Belnap et al., 1996) : Capside icosaédrique avec un nombre de triangulation $T=7$ (première image à gauche). Elle se compose de 12 capsomères en pentamères et 60 en hexamères, pour un total de 420 protéines de capside.

L'image à droite montre une coupe du virion HPV (Belnap et al., 1996). L'ADN génomique est associé, comme celui des cellules eucaryotes, à des histones.

La protéine L1, est capable à elle seule de s'auto-assembler pour reconstituer une capside synthétique identique à la capside naturelle du virus (Kirnbauer et al., 1992, Bishop et al., 2007, Modis et al., 2002).

L'assemblage des capsomères se fait grâce à des liaisons ioniques mais aussi par des ponts bisulfures intermoléculaires entre les extrémités C-terminales des protéines L1 entre deux capsomères opposés.

La protéine L2 de la capside, dite protéine mineure, joue un rôle secondaire dans l'assemblage du virion. Elle a, plutôt, un rôle facilitant l'infection de la cellule hôte (Buck et al., 2008).

[Les papillomavirus humain (HPV)]

3. La classification des papillomavirus

Les papillomavirus peuvent être classés en fonction de leur tropisme cutané ou muqueux, leur caractère oncogène et leur génome (**Vaubourdolle, 2013**).

3.1. Selon leur génome

Cette classification est basée sur une comparaison de la séquence de nucléotides de la capsid L1. Malgré leur structure identique, le degré d'homologie génomique entre les différents papillomavirus n'est que de 40 %, témoignant de la grande dispersion de cette famille.

Les papillomavirus sont regroupés en genres définis par un degré d'homologie inférieur à 60 % de la séquence L1, parmi les quels cinq correspondent aux HPV alpha-, bêta-, gamma-, mu- et Nu et sept aux papillomavirus animaux. Il est considéré comme un nouveau type d'HPV lorsque son génome présente des variations de plus de 10% des gènes L1 (**Letoet al., 2011**). Au sein des types existent des variants, qui peuvent ne différer des autres virus du même type que par une ou quelques paires de bases (moins de 2 % de divergence) (**Alain et al., 2010**). Un autre système de classification basé sur la séquence nucléotidique ORFs (Open reading frames) de l'E1 et E2 a récemment été proposé (**Lazarczyk, 2009**).

3.2. Selon le potentiel oncogène

3.2.1. Les HPV à haut risque

L'infection persistante par des HPV potentiellement oncogènes, dits HPV à haut risque, peut avoir pour conséquence le développement de néoplasies intraépithéliales (lésions précancéreuses) pouvant évoluer vers un cancer invasif (**Segondy, 2010**). Les 19 HPV sont de types 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 à 73, 82 [(**Jacob, 1995**) ; (**Munoz et al., 2003**)] . Le HPV-16 et -18 sont responsable d'environ 70% des cancers du col de l'utérus, du vagin et de l'anus et d'environ 30 à 40% des cancers de la vulve, du pénis et de l'oropharynx (**Munoz et al., 2006**).

[Les papillomavirus humain (HPV)]

3.2.2. Les HPV à bas risque

Les types de HPV non cancérogènes, il s'agit de 12 HPV (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 72, 81 et 89) [(Lazarczyket *al.*, 2009) ; (Jacob, 1995)]. Ils peuvent provoquer des lésions à bas grade, condylomes acuminés et une papillomatose

Les papillomavirus humains 9 respiratoire (maladie au cours de laquelle se développent des tumeurs dans les voies respiratoires conduisant du nez de la bouche aux poumons) (DiMaio et Liao, 2006).

3.2.3. Les HPV à risque indéterminé

24 ont été classés comme étant de risque indéterminé (HPV2, -3, -7, -10, -27, -28, -29, -30, -32, -34, -57, -62, -67, -69, -71, -74, -77, -83, -84, -85, -86, -87, -90 et -91) (Lazarczyket *al.*, 2009) .

3.3. Selon le tropisme tissulaire

Les papillomavirus sont épithéliotropes et infectent les épithéliums cutanés et muqueux. Sur le plan clinique, ils sont responsables de tumeurs bénignes ou malignes (Monsonogo, 2007).

3.3.1. HPV à tropisme cutanée

La plupart des HPV ciblent la peau et provoquent proliférations bénignes (verrues et papillomes) qui régressent spontanément en 1 à 5 ans (Lazarczyket *al.*,2009).

La transformation maligne de ces lésions est observée uniquement chez les patients souffrant d'épidermodysplasie verruciforme (EV) (Orth, 2006).

Parmi les bêta-HPVs, HPV5 et HPV8 sont classés comme des génotypes à haut risque car ils sont associés à des carcinomes cutanés survenant chez des patients EV. Il convient de souligner que les bêta-HPVs ont été détectés en quantités infimes dans une grande proportion des cancers de la peau non mélanique (NMSCs) des patients non-EV, en

[Les papillomavirus humain (HPV)]

particulier les carcinomes qui se développent chez les personnes immunodéprimées (**Lazarczyk *et al.*, 2009**). En outre, il a été suggéré que ces virus peuvent contribuer à des tumeurs de la peau chez les individus immunocompétents (**Harwood *et al.*, 2000**) . Parmi les types de HPV associés à la maladie cutanée sont des types de HPV 2, 3, 10, 27 et 57 de genre Alpha, les types de HPV 4, 60 et 65 du genre Gamma, et les types de HPV 1 et 63 du genre Mu.

3.3.2. HPV à tropisme muqueux

Plus de 40 génotypes de HPV infectent la muqueuse épithéliale du tractus anogénital et d'autres zones de la muqueuse du corps (**Trottier et Franco, 2006**), dont HPV-6 et 11 qui représentent plus de 85% des HPV impliqué dans les verrues

Les papillomavirus humains 10 anogénitales et peuvent également provoquer une autre maladie , la papillomatose laryngée et HPV-16 et 18 qui sont a l'origine d'environ 70 à 90% descancer anogénitales(**Peyrotet *et al.*, 2013**).

4. Cycle viral

Le cycle viral des HPV va être lié au programme de différenciation des cellules infectées, ce qui implique une coordination entre l'expression des différents produits des gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium (Chiah, 2014). L'ensemble des évènements du cycle viral peut être divisé en cinq étapes :

[Les papillomavirus humain (HPV)]

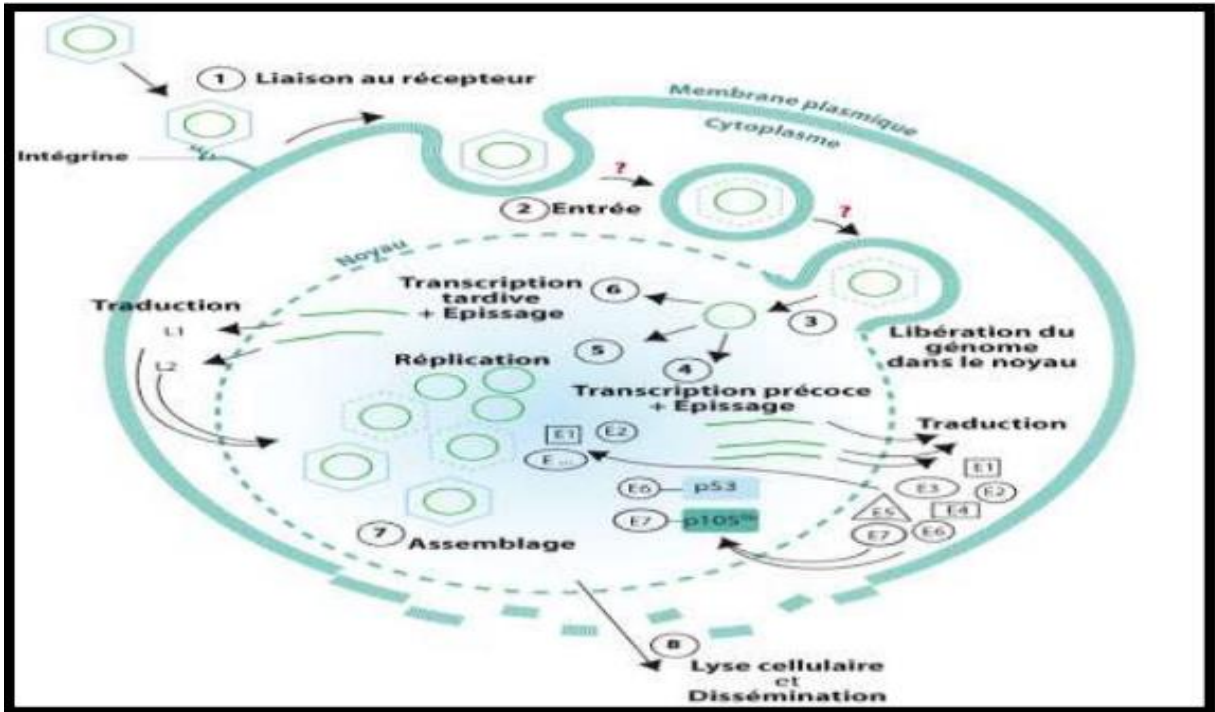


Figure 3.3: Cycle viral d'HPV (Rouquouille, 2009)

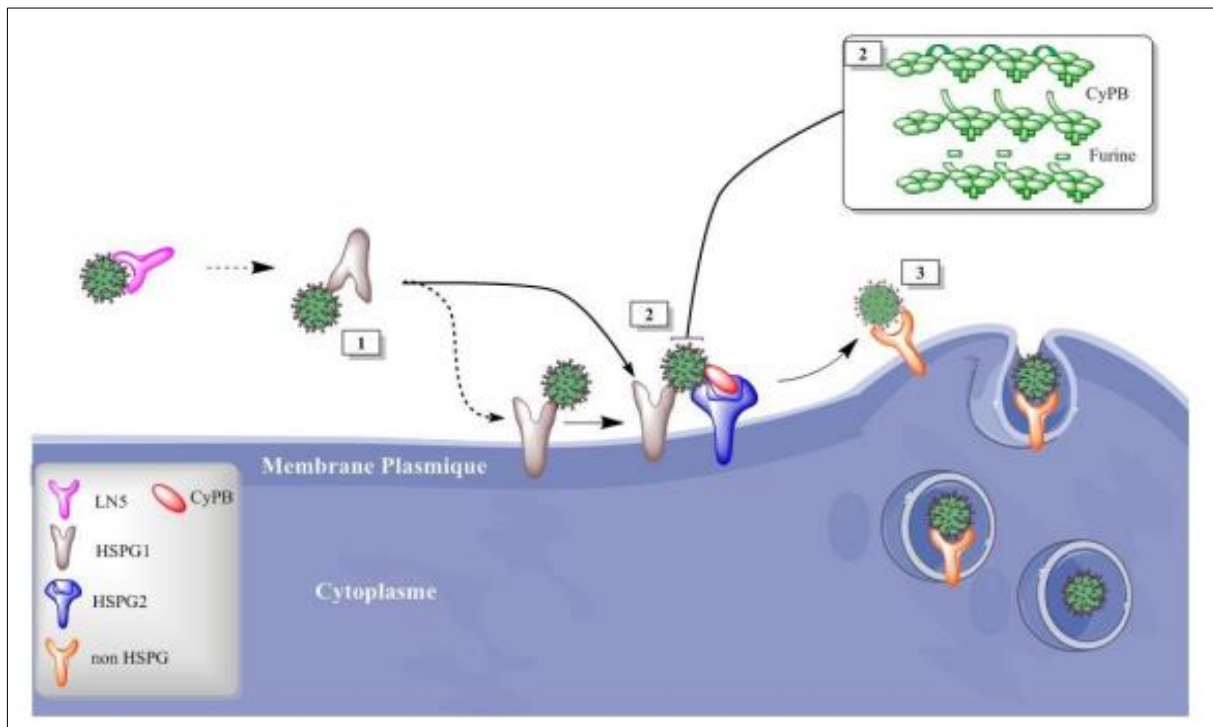


Figure 3.4 : Attachement et pénétration de l'HPV (inspiré de Culp et al. 2006)

[Les papillomavirus humain (HPV)]

4.1. Infection primaire de l'épithélium

Les récepteurs du virus et le mécanisme d'entrée font l'objet de nombreuses recherches. Les intégrines de type Alpha-6 sont impliqués dans la fixation du virus à la couche basale et dans l'accès aux récepteurs. Les particules de *Papillomavirus* sont internalisées lentement par un mécanisme dépendant de l'endocytose par la voie des clathrines pour HPV16 (Culp et Christensen, 2004). Le transfert de l'ADN viral au noyau est alors facilité par la protéine mineure de la capsid L2 (Li, 1998).

4.2. Phase de maintenance

A forte concentration, E2 agit comme un répresseur en empêchant la fixation d'autres facteurs de transcription (Bouvard *et al.*, 1994).

Les génomes d'HPV nouvellement synthétisés se répartissent, comme l'ADN cellulaire, dans chaque cellule fille. La protéine E2 joue un rôle essentiel dans la ségrégation des génomes viraux au cours de la division cellulaire. La protéine E2 joue plusieurs rôles durant la production virale.

Ainsi dans les cellules basales, son expression est requise pour initier la réplication virale et la ségrégation des chromosomes. E2 est une protéine de liaison à l'ADN qui reconnaît les motifs palindromiques (AACCg(N)4cGGTT) présents dans la LCR du génome (Dell *et al.*, 2003).

L'ADN d' HPV16 contient quatre motifs de liaison à E2 au niveau de la région LCR. Deux de ces motifs bordent l'origine de réplication virale et servent au recrutement de la protéine E1.

E2 intervient également dans l'ancrage du génome viral au chromosome mitotique et dans la ségrégation des chromosomes viraux (Wu et Chiang, 2007). De plus, en tant que facteur de transcription, elle régule l'expression des protéines E6 et E7 en modulant l'activité de leur promoteur. (Bouvard *et al.*, 1994).

[Les papillomavirus humain (HPV)]

Suite à l'infection, le virus maintient son génome dans les cellules basales par un faible nombre de copies épisomales (Bedell et *al.*, 1991). Il est considéré que dans ces cellules le nombre de copies virales s'établit entre 10 et 200 copies (Hall et *al.*, 1997) E2 interagit également avec les deux oncoprotéines E6 et E7 (Gammohet *al.*, 2009) . Exprimées à partir du promoteur précoce, les protéines E1 et E2 participent ainsi au contrôle du nombre de copies du génome viral dans les cellules différenciées (Ladame, 2009).>

4.3. Phase de prolifération

L'entrée du *Papillomavirus* dans la cellule hôte est suivie d'une période d'hyper prolifération des cellules de l'épithélium supra-basal. Les oncogènes E6 et E7 seraient responsables de cette croissance. Ainsi, au cours de l'infection, l'activité de ces gènes permet à quelques cellules de la couche basale de se diviser afin de former une couche de cellules entretenant le virus sous forme épisomique (Doorbar, 2005).

4.4. Phase d'amplification

L'activation des promoteurs dépendants de la différenciation conduit à une expression accrue des protéines virales nécessaires à la réplication, c'est-à-dire E1 à E5. En effet, bien que les protéines E1 et E2 jouent un rôle essentiel, les protéines E4 et E5 sont également importantes (Doorbar et *al.*, 1997). Cette phase, étroitement dépendante du processus de différenciation des cellules épithéliales, ne se déroule que dans les couches les plus superficielles de l'épithélium (Doorbar et *al.*, 1997).

4.5. Phase d'assemblage

La dernière phase du cycle viral va consister en l'assemblage de particules virales et à leur libération à la surface de l'épithélium. Les deux protéines de structure L1 et L2 sont exprimées uniquement dans les cellules exprimant E4. et dans des tissus où la phase d'amplification virale est terminée (Doorbar et *al.*, 1997).

[Les papillomavirus humain (HPV)]

Les évènements liant l'amplification à l'assemblage des particules ne sont pas encore connus mais dépendent de changements dans l'épissage des ARN messagers. (Modiset *al.*, 2002).

Le génome viral doit être inclus dans une capsidie icosaédrique contenant 360 copies de L1 et 12 copies de L2 (Modiset *al.*, 2002). Dès son expression, la protéine L2 s'accumule avec E2 au niveau de structures nucléaires : les PML (ProMyelocyticLeukemia) (Florin *et al.*, 2002). L'assemblage des particules virales va avoir lieu lorsque les capsomères de L1 vont pénétrer dans le noyau et être recrutés par L2 au sein des PML. L'accumulation de protéines de capsidie à leur niveau faciliterait ainsi l'assemblage des particules. Bien que des Particules virales puissent être assemblées en absence de L2, sa présence augmente l'efficacité d'encapsidation (Stauffer *et al.*, 1998).

Du fait de la nature non lytique du papillomavirus, la libération des particules virales ne survient que lorsque les cellules infectées atteignent la surface de l'épithélium. Cette rétention des particules virales limite la détection des particules virales par le système immunitaire. (Ashrafi *et al.*, 2002).

5. Mécanismes de carcinogénèse

La persistance de l'infection virale par les HPV-HR, généralement sur plusieurs années, peut entraîner la formation de lésions cervicales intra-épithéliales dont certaines sont des lésions précancéreuses. Le génome viral s'intègre dans le génome cellulaire au niveau du gène E2. Le pouvoir oncogène des HPV repose essentiellement sur deux oncoprotéines virales possédant des propriétés transformantes, E6 et E7, capables d'interagir avec les produits des gènes suppresseurs de tumeur p53 et pRb. L'abondance de ces protéines transformatrices provoquée par cet évènement favorise la prolifération tumorale et le développement des tumeurs cancéreuses. E6 se lie à p53 empêchant ainsi p53 de bloquer le cycle cellulaire en phase G1 et d'induire l'apoptose cellulaire en réponse à l'infection. La protéine E7, en interagissant avec la protéine suppresseur de tumeur pRB favorise la

[Les papillomavirus humain (HPV)]

transcription de nombreux gènes cellulaires impliqués dans la réplication de l'ADN et la progression de la cellule vers la phase S (Figure 3.5) [(Alain et al., 2010) .

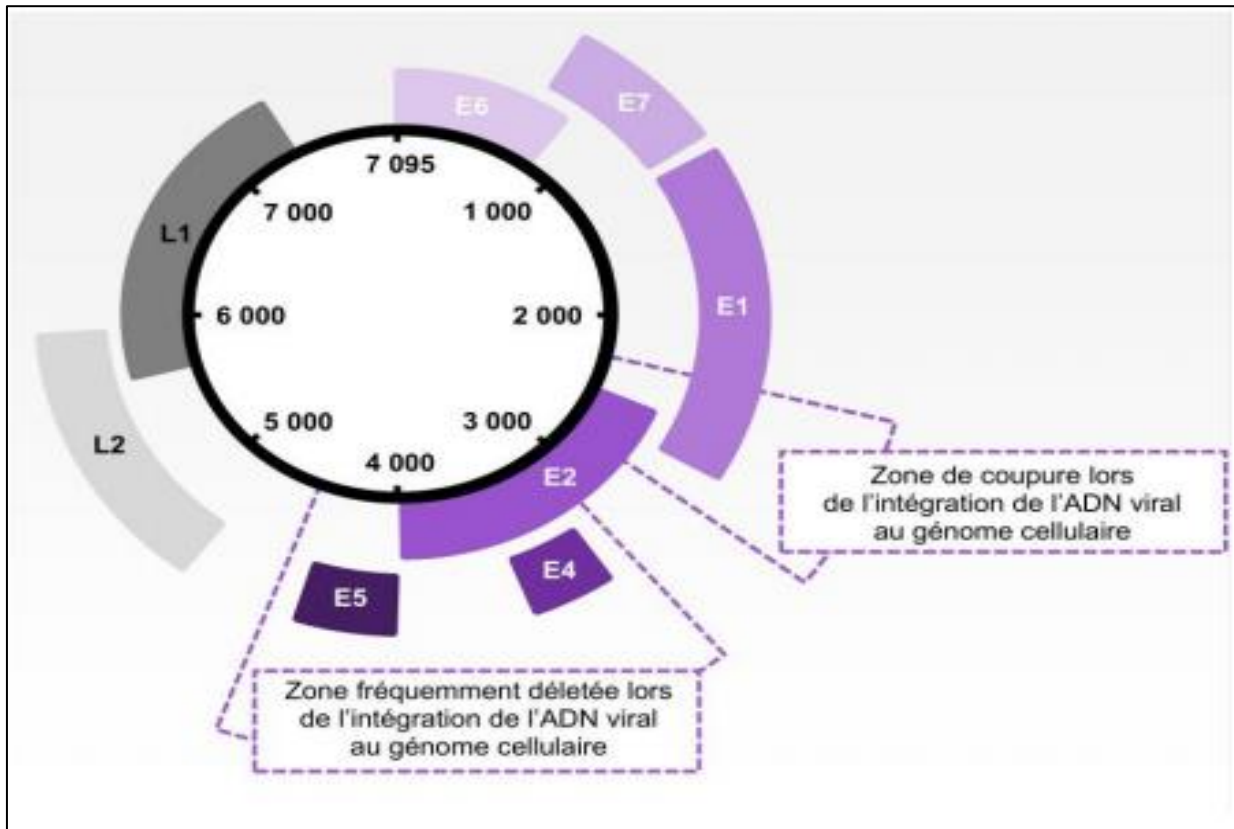


Figure 3.5 : Zones de coupure et de délétion du génome HPV lors de l'intégration du génome HPV dans le chromosome cellulaire [Peitsaro et al., 2002].

6- Mode de transmission

6.1-Transmission sexuelle

Tandis que l'infection à HPV est exceptionnelle chez la femme vierge, dont la prévalence est de 2%, elle est très fréquente chez les femmes en période d'activité sexuelle (Gavillonet al., 2010). La transmission via les lésions ano-génitales se fait, donc par voie sexuelle, plaçant l'infections à HPV parmi les 3 plus fréquentes infections sexuellement transmissibles (IST) avec l'Herpès génital et les infections à *Chlamydia trachomatis*(ArnheimDahlströmet al ., 2011). On considère que 70 à 80% des femmes

[Les papillomavirus humain (HPV)]

sont exposées au moins une fois à ces virus au cours de leur vie sexuelle (Monsonogo, 2007). Différents travaux ont établi une concordance entre les types d'HPV chez les partenaires sexuels (Bleeker *et al.*, 2005a,b) et au sein des couples établis (Haddad *et al.*, 2008). Le taux de transmission du virus au cours d'un rapport sexuel est d'environ 40% (Kyo *et al.*, 1994), ce qui montre une importante contagiosité.

6.2. La transmission non sexuelle

6.2.1. Transmission mère-enfant

Il apparaît que la transmission de la mère à l'enfant lors du passage dans la filière génitale infectée reste une voie de transmission accessoire (Park *et al.*, 2012). Le taux de transmission des HPV sera plus important lors d'un accouchement par voie basse que lors d'une césarienne (Rombaldi *et al.*, 2008) En effet, une relative diminution d'infections néonatales par HPV a été remarquée chez des patientes présentant des lésions condylomateuses ayant accouché par césarienne (Silverberg *et al.*, 2003). La contamination peut aussi avoir lieu aux autres moments de la vie du fœtus, car le passage des particules virales par voie transplacentaire a été établi. Plusieurs études montrent que la présence d'HPV au niveau de caduques et de syncytiotrophoblaste lors d'avortements spontanés ou dans le liquide amniotique après amniocentèse (Riethmuller *et al.*, 2008).

II-Etude expérimentale

1. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective de 156 patientes incluses dans notre étude avec un cancer du col de l'utérus, recrutées et prises en charge au niveau du service de cytologie du l'EPH de la wilaya d'ADRAR, entre Janvier 2018 et Décembre 2019. Nous avons procédé à une enquête épidémiologique rétrospective. Les données de ces patientes ont été recueillies à partir des dossiers. Ces données ont été traitées par Excel (Microsoft Office® 2013). Les paramètres étudiés sont les suivants :

- * La distribution du nombre de cas par années ;
- * L'âge des patientes ;
- * L'âge de mariage ;
- * La parité ;
- * Le motif de consultation ;
- * Les contraceptions ;
- * Le statut hormonal ;
- * Grade Histologique ;
- * Les antécédents médicaux.

Résultat
et
Discussion

[Résultats et discussion]

1.1. Distribution du nombre de cas par années

Selon les résultats que nous avons obtenus (Tableau 2, Figure4.1), il existe une augmentation de l'incidence du cancer du col en 2019 (57.05%) par rapport 2018 (42.9%). Tableau 2, fig 4.1)

D'après l'étude de (françoise F, 2018) en France, le taux d'incidence de cancer du col standardisé à 40%.

Tableau02 : Distribution du nombre de cas par années

Année	Nombre de patientes	Fréquence %
2018	67	42.9
2019	89	57.05
Totale	156	100%

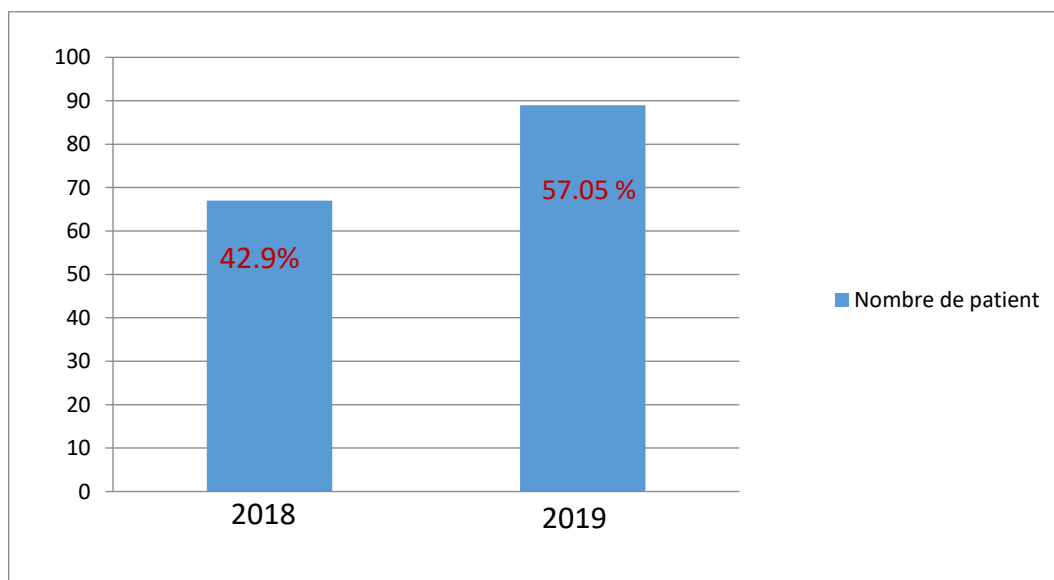


Figure 4.1 : distribution du nombre de cas par années

[Résultats et discussion]

1.2. L'âge des patientes

Les résultats obtenus mettent en évidence une augmentation proportionnelle de l'incidence du cancer du col de l'utérus avec l'âge et ce à partir de 20 ans avec une moyenne d'âge de 49 ans et des extrêmes allant de 20 à 80 ans et plus. Un pic correspondant à la tranche d'âge la plus touchée se situe entre [40-59] ans, qui représente 62.8% de notre série. Au-delà de 59 ans, on observe une nette diminution de l'incidence qui peut être attribuée à l'accroissement de la mortalité (tableau 3, fig 4.2).

Tableau 03 : Distribution des cas par tranches d'âges

Age	Nombre De Patients	Percentage %
20 – 39	49	31,4%
40 – 59	98	62,8%
60 – 79	8	5,1%
80 et plus	1	0,6%
Totale	156	100%

[Résultats et discussion]

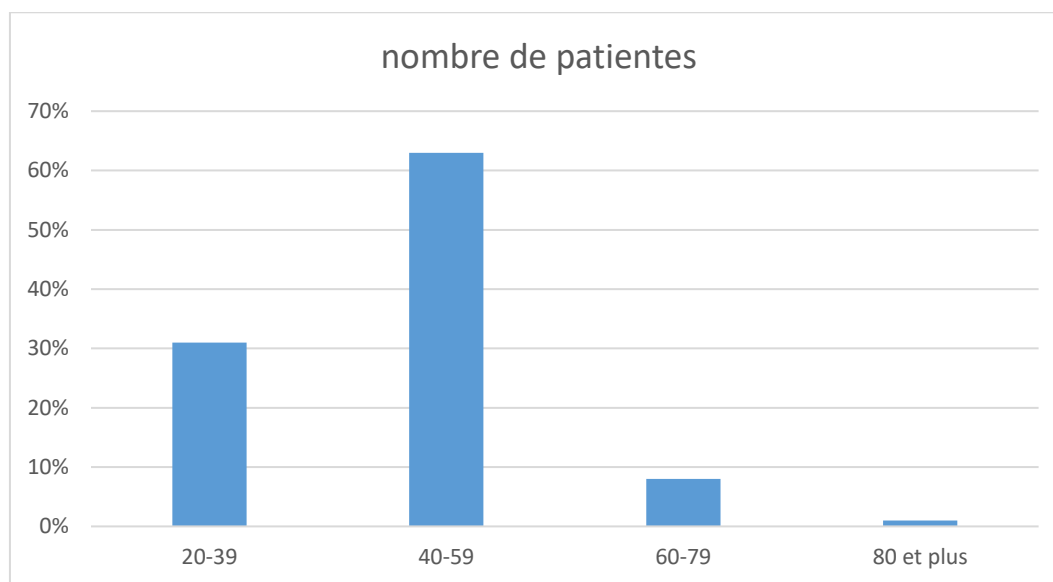


Figure 4.2: La distribution de notre population d'étude selon les tranches d'âges.

Un certain nombre d'études épidémiologiques, concernant la distribution du cancer du col de l'utérus en Algérie ont été menées par plusieurs équipes (**voir le tableau 04**).

Tableau 04 : Variation de l'incidence du cancer du col utérin en fonction de l'âge

Auteur	Année	Âge [min-max]	Âge moyen
Bennour et al	1992	31-70	54
Yomi et al	1996	20-80	59
Meguenni et al	2006	45-54	49
Boublenza et al	2008	30-50	40
NOURI et al	2015	30-88	59
notre série	2018-2019	20-80	49

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par (**Meguenni et al**) ainsi que ceux rapportés par(**Boublenza et al**). mais différents de ceux observés par (**Yomi et al**),

[Résultats et discussion]

(Bennour et al)et (Nouri et al) La moyenne d'âge des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus en Algérie est inférieure à celle observée dans les pays occidentaux. Cela peut être expliqué d'une part par la jeunesse de la population algérienne ainsi que la mortalité plus importante due à ce type de cancer dans notre pays.

1.3. L'âge de mariage :

Nos résultats mettent en évidence, dans notre étude, une nette prédominance de l'âge précoce du mariage. En effet, le mariage avant l'âge de 20 ans était noté dans 44,9% des cas (tableau 05 , fig 4.3).

Ces observations rejoignent d'autres rapportées par (Mubiayi et al) qui ont trouvé un taux de mariage précoce dans 50% de leur série.

Ces observations permettent de conclure que l'activité sexuelle précoce accroît significativement le risque du cancer du col de l'utérus puisque des changements qui se produisent dans le tissu cervical lors de la puberté rendent la région plus vulnérable aux lésions précancéreuses.

Tableau 05 : La distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage.

L'âge de mariage	Nombre de patientes	Percentage%
Inférieur à 20 ans	70	44,9%
20-26ans	67	42,9%
Plus de 26 ans	6	3,8%
Non précise	13	8,3%
Total	156	100%

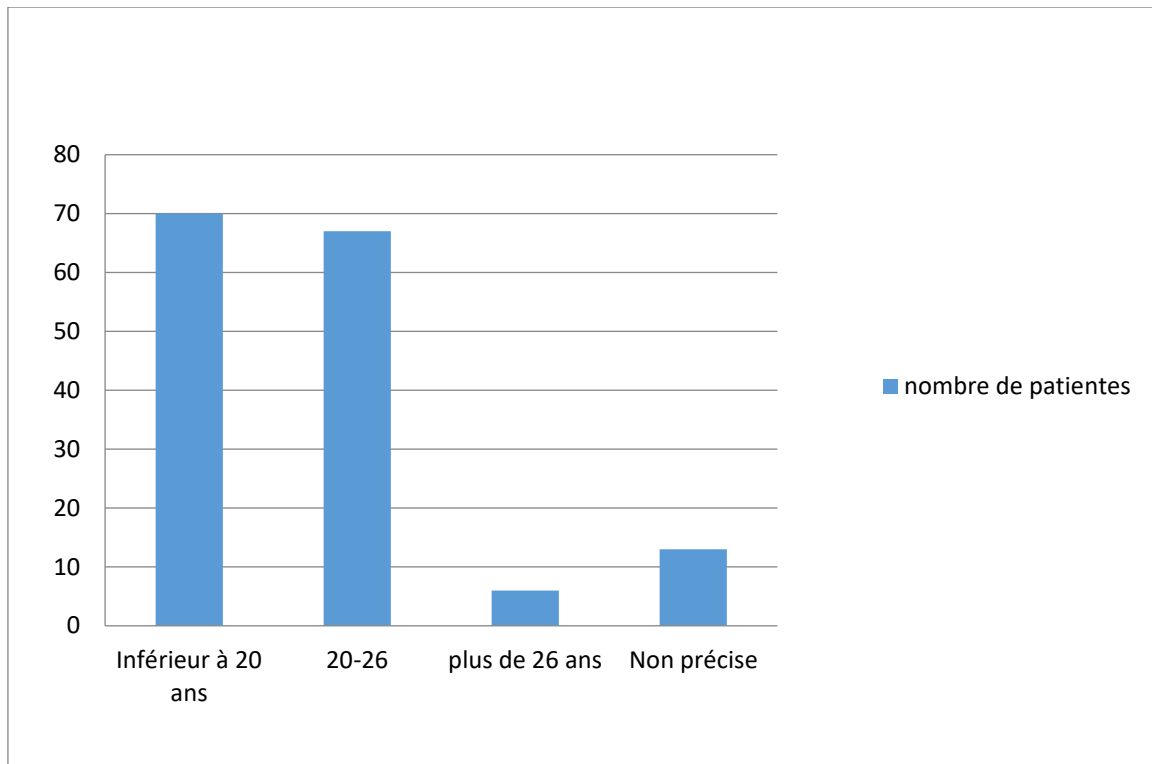


Figure 4.3 : distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage

1.4. La parité (Nombre de grossesse)

Nous avons relevé, dans notre population d'étude, une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus en fonction du nombre de grossesses. Alors que le groupe des femmes sans enfants était le plus réduit, le sous-groupe des grandes multipares (parité supérieure ou égale à 7) était le plus représentatif dans notre étude (31,4 %) (tableau 06 fig 4.4)

Ces résultats concordent avec ceux décrits par (**Sahraoui et al., 2002**) dont la multiparité est constatée dans 48% des cas. Ces résultats nous permettant de confirmer l'importance de la parité comme un facteur de risque dans l'apparition du cancer du col utérin et dont les femmes ayant mené plusieurs grossesses présentent un risque très élevé.

[Résultats et discussion]

Tableau 06 : La distribution de notre population d'étude selon la parité.

Nombre de grossesse	Nombre de patients	Percentage %
0	11	7,1%
Non précise	3	1,9%
1—2	21	13,5%
3—4	35	22,4%
5—6	37	23,7%
Plus de 7	49	31,4%
Total	156	100%

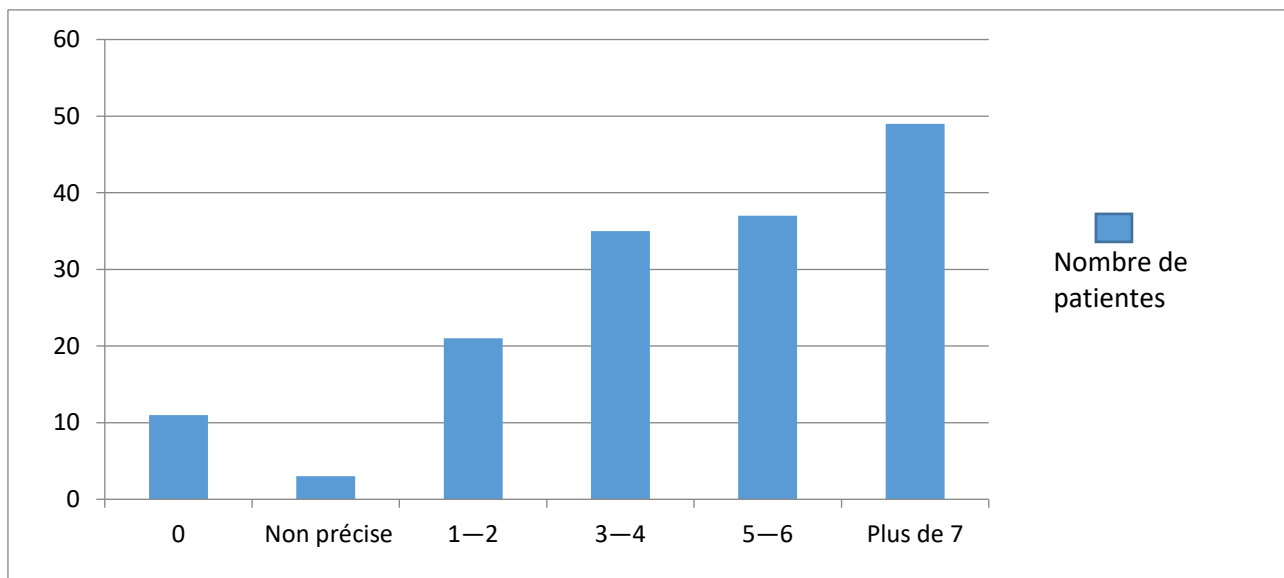


Figure 4.4 : La distribution de notre population d'étude selon la parité.

[Résultats et discussion]

1.5. Le motif de consultation

Nous avons constaté dans notre étude que les métrorragies étaient le signe clinique révélateur et le maître symptôme soit un taux de 21%. En second lieu on trouve les douleurs pelviennes présentes dans 11% des cas.

Ces résultats sont comparables avec ceux notés par (Nguyen et al., 1998) qui rapportent les métrorragies comme signe révélateur dans 60% des cas.

Tableau 7 : La distribution de notre population d'étude selon les motifs de consultation.

Signe clinique	Nombre de patientes	Fréquence
Métrorragies	72	46%
Douleurs pelviennes+métrorragies	33	21%
Métrorragies + Leucorrhée	11	7%
Non précie	40	26%
Totale	156	100%

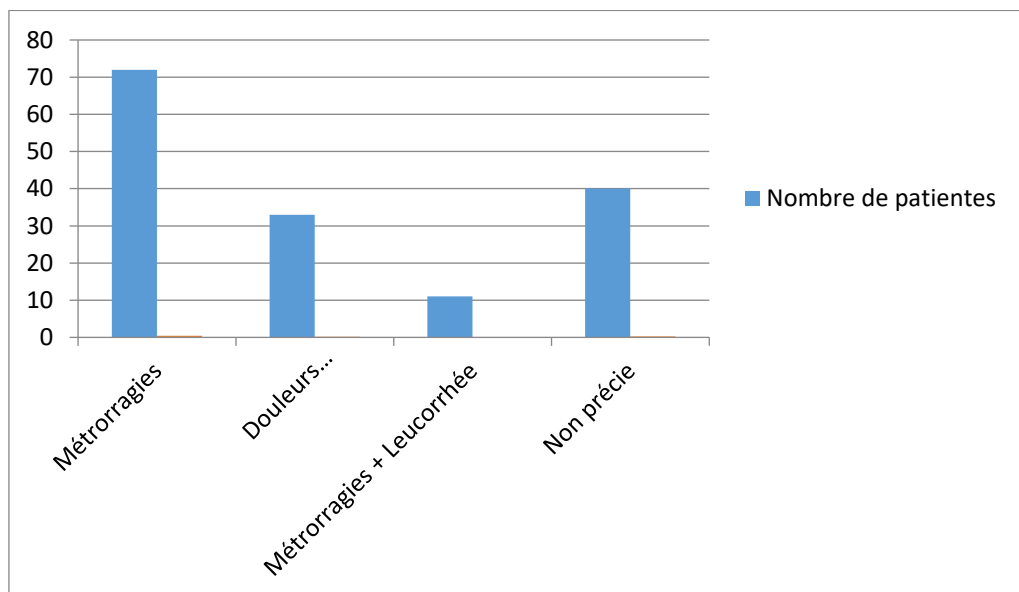


Figure 4.5 : La distribution de notre population d'étude selon les motifs de consultation.

1.6. Les contraceptions

Dans notre série, les femmes qui utilisent les Contraception hormonal (C+) (pilule contraceptive) représentent 59% (fig 4.5). Les études de **Balume et al., 2007** démontent que le pourcentage des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus qui utilisent la pilule contraceptive est de 56%

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par **Balume et al., 2007**

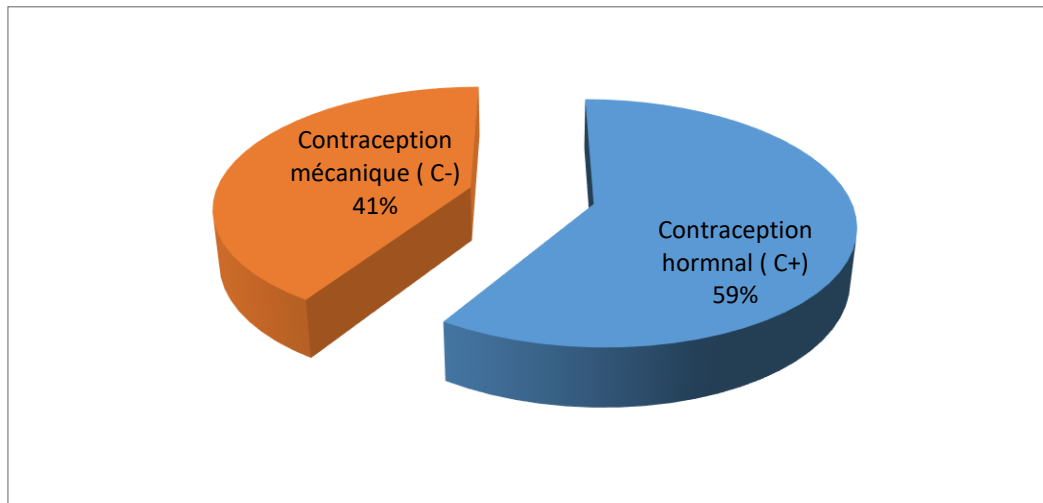


Figure 4.6 : La distribution de notre population d'étude selon la contraception

1.7. Le statut hormonal

Sur les 156 patientes recrutées dans notre étude 57% des femmes sont ménopausées. Ces résultats sont comparables avec celles rapportés dans l'étude de **Bannour et al , 1992** qui indique que la proportion des femmes ménopausées était de 57%. (fig 4.7)

L'augmentation de la proportion de femmes ménopausées dans notre population d'étude pourrait être expliquée, en partie, par l'âge relativement tardif du diagnostic de cette pathologie

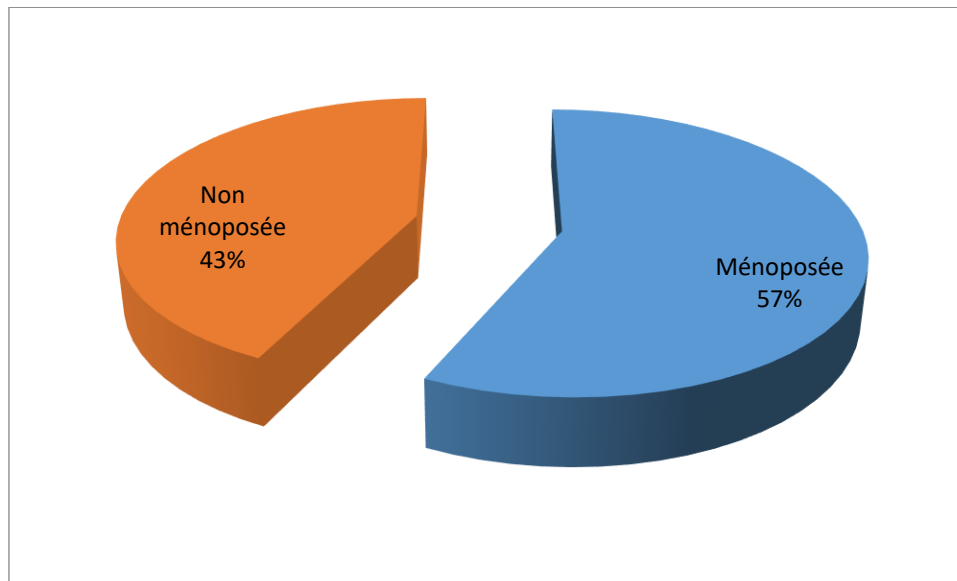


Figure 4.7 : La distribution de notre population d'étude selon statut hormonal.

1.7. Grade Histologique

Dans notre série, l'étude anatomo-pathologique a mis en évidence que La majorité des patientes sont atteintes d'un anomalies des cellules glandulaire (47%) et d'un carcinome épidermoïde du col (CE) (39%). Certains auteurs comme (**Hadef et al., 2006**) ont notés ces dernières années une augmentation relative des adénocarcinomes par rapport aux carcinomes épidermoïdes parmi les cancers cervicaux de la femme jeune.

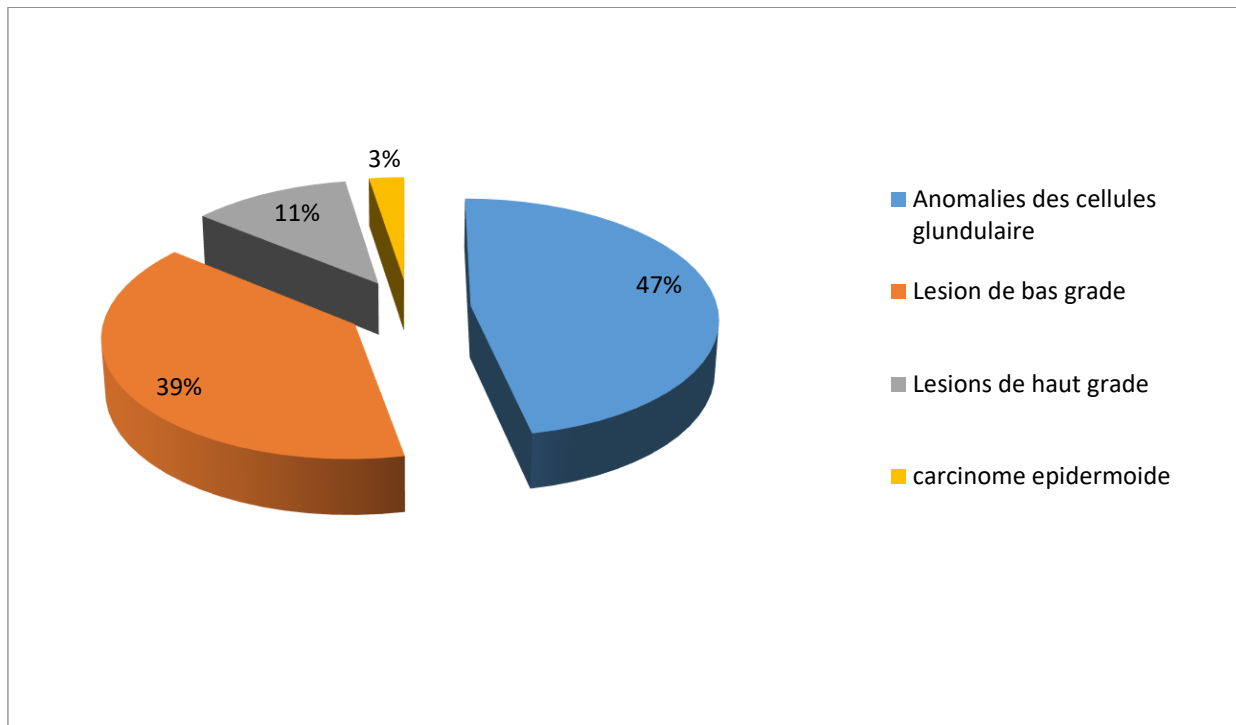


Figure 4.8 : La distribution de notre population d'étude selon le type histologique.

1.8. Les antécédents médicaux

Nous remarquons selon nos résultats (Tableau07, Figure4.9), que l'antécédent le plus réponsus est l'hypertension artérielle (HTA) avec 34% des cas suivie par le diabète avec 27% des cas. 13.4 des cas souffrant d'autres maladies comme l'hyperthyroïdie, Allergie, l'animé....ect.

Ces résultats sont comparables avec celles rapportés dans l'étude de **Drolet et al., 2013**.

Nous concluons que l'HTA et diabète font partie des facteurs qui augmentent le risque de cancer de col.

[Résultats et discussion]

Tableau 07 : Répartition des cas du cancer du col selon les antécédents médicaux

ATCD médicaux	nombre de patientes	Fréquence %
Diabète	27	17.4%
HTA	53	34.0%
Autre facteurs	21	13.4%
Absence d'ATCD	55	35.2%
Totale	156	100.0%

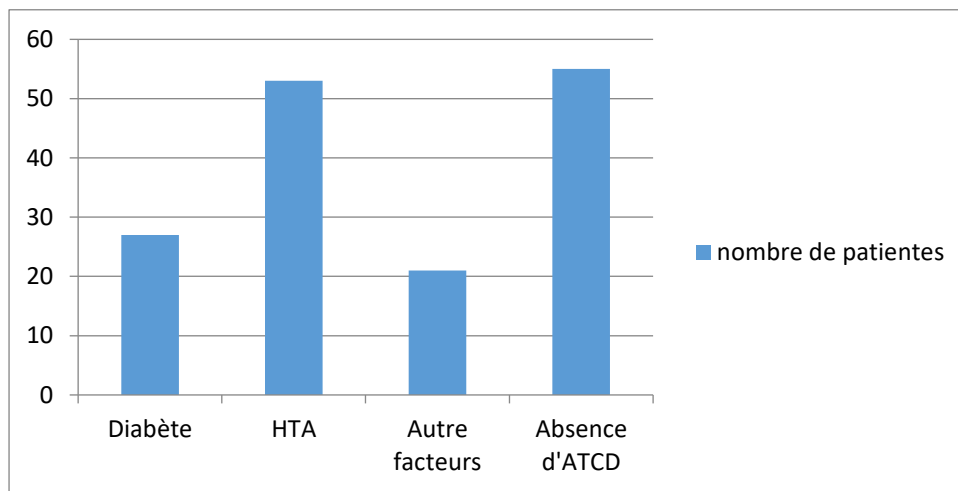


figure 4.9 : Répartition des cas du cancer colorectal selon les antécédents médicaux

Conclusion

[Conclusion]

Le carcinome du col utérin est la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme, ce qui constitue un problème de santé publique majeur. Ce cancer est associé dans 99 % des cas à une infection par les papillomavirus humains. Cependant, l'infection par HPV seule n'est pas suffisante pour induire le phénomène de transformation ils existent d'autres cofacteurs contribuent au processus.

L'étude que nous avons réalisée consiste à déterminer les facteurs de risque de cette pathologie cancéreuse dans une population constitué de 156 patientes enregistrées au niveau du service de cytologie de l'EPH à la wilaya d'ADRAR. Les résultats obtenus rejoignent d'autres, rapportés par la bibliographie et démontrent que l'âge précoce de mariage, la prise des contraceptifs, la multiparité et l'âge de première grossesse constituent de véritables facteurs de risque dans la survenu d'un cancer du col utérin. Ces données permettent de définir des populations à risque pour lesquelles une surveillance régulière par la réalisation de frottis cervico-vaginaux est préconisé. Actuellement, dans le cas du cancer du col de l'utérus, des méthodes conventionnelles de traitements par radiothérapie ou chirurgie sont proposées. Cependant, elles s'avèrent agressives et d'une efficacité réduite. EN effet elle peut être dépistée très tôt grâce à la réalisation d'un frottis cervico-utérin tous les trois ans entre 25 et 65 ans. Ce frottis permet aussi de détecter des lésions précancéreuses et de les traiter avant qu'elles ne se transforment en cancer. On considère que 90 % des cancers du col de l'utérus pourraient être évités avec un frottis réalisé tous les 3 ans. De plus, la mise en place d'une vaccination anti-HPV pour les jeunes filles à partir de 11 ans pourra conduire à une diminution significative de l'incidence du cancer utérin dans notre pays.

RESUME

Le cancer du col utérin (CCU) est une pathologie d'origine infectieuse .Il se place au deuxième rang des cancers féminins dans le monde, principalement dans les pays en voie de développement, en termes d'incidence et de mortalité. Le CCU continue de poser un réel problème de santé publique. Il est d'origine infectieux : le virus de papilloma en est le principal agent causal.

Notre étude épidémiologique a concerné 156 cas de cancer du col utérin dans le Service de Cytologie du L'EPH Ibn-sina ADRAR entre Janvier 2018 et Décembre 2019.

Les résultats de notre étude confirme le rôle de plusieurs facteurs de risque tels que l'âge de mariage précoce, la multiparité, l'âge de première grossesse et la prise des contraceptions dans le développement de cette pathologie. Cependant, ces résultats doivent être complétés par d'autres études réalisées sur de plus grandes cohortes et intégrant d'autres paramètres.

Les mots clés : Le cancer du col utérin (CCU), Etude épidémiologique, le virus de papilloma .

ABSTRACT

Cervical cancer is a pathology that has an infectious origin. It is classified second in rank among female cancers in the world, especially in developing countries, in terms of incidence and mortality. Cervical cancer continues to present a serious problem to public health. It has an infectious origin as the papilloma virus is its principal causal agent.

Our epidemiologic study included 156 cases of cervical cancer in Cytologie servise at the

EPH Ibn-Sina ADRAR between January 2018 and December 2019,

The results of our study confirmed the role of several risk factors like age, age of marriage, multiparity, taking contraception in the development of cervical cancer.

Keywords : Cervical cancer, Epidemiologic , Papilloma virus

ملخص

يعد سرطان عنق الرحم مرضا ناتجا عن عدوى، ويحتل المرتبة الثانية ضمن السرطانات التي تصيب النساء في العالم، وبخاصة في البلدان النامية، من حيث الإصابة به ومعدل الوفيات بسببها. لازال سرطان الرحم يشكل مشكلة حقيقية في مجال الصحة العمومية. وأصل هذا السرطان معدي ، إذ يُعد فيروس البابيوما العامل الرئيسي المتسبب فيها شملت دراستنا الوبائية 156 حالة سرطان عنق الرحم بمصلحة التوليد بالمؤسسة العمومية الاستشفائية لمستشفى ابن سينا بولاية أدرار في الفترة المتراوحة بين شهر يناير 2018 الى شهر ديسمبر 2019 تؤكد نتائج دراستنا دور عدة عوامل خطر كالعمر والزواج و تكرار الولادات و وسائل منع الحمل في تطور سرطان عنق الرحم

الكلمات المفتاحية : سرطان عنق الرحم، فيروس البابيوما، دراسة وبائية .

Références bibliographiques

. BouhadeF, F. Asselah, A. Boudriche2004 (coordinateurs)- Cytopathologie des précurseurs et du cancer du col utérin- Polycopié: Formation des professeurs d'enseignement paramédicale- Institut National Pédagogique de la Formation Paramédicale Alger.

3. Traoré S:Dépistage des néoplasie cervicales utérin par inspection visuelle à

4. *Charlie C. Kilpatrick, MD, MEd, Baylor College of MedicineDernière révisiointotalejuil. 2019*

Alain S. ;Hantz S. ; Denis F. (2010). Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection . Médecine thérapeutique /pédiatrie. 13 (1) : p 5-19

Alain S., Hantz S., Denis F. (2010). Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *Médecinetherapeutique /pédiatrie*; 13:5-19.

Alain,S.Hantz,S.Denis,F(2010).Papillomavirus : les virus et la physiologie de l'infection.Medcinetherapeutique/pédiatrie,13(1).

ANAES (1998). Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus, Service des Recommandations Professionnelles. Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en santé. Codex, France.

Ashrafi, G., Brown, D., Fife, K., and Campo, M. (2006) :Down-regulation of MHC class I is a property common to papillomavirus E5 proteins. *Virus Res* 120 208–11.

Aubin.F, Christiane Mougin et Jean-Luc Pretet (2003) Structure et classification des Papillomavirus « Papillomavirus humains. Biologie et Pathologie tumorale ». Editions Tec & Doc. Editions Médicales internationales

Baldauf. Cancer du col de l'utérus. Polycopie : module10- Cancérologie clinique oncohematologie, faculté de médecine de Strasbourg,2006,p180-190

Beaudin S 2015 Histologie de l'utérus et classification des lésions précancéreuses du col pergenurol,londres

[Références bibliographique]

- Beaudin.S,Nasspetti M et Montixi C ,2014 les papillomavirus humains :actualisation des connaissances
- Bedell, M.A., Hudson, J.B., Golub, T.R., Turyk, M.E., Hosken, M., Wilbanks, G.D. ET Laimins, L.A. (1991) Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. *Journal of Virology*, 65(5), 2254-2260.
- Belnap, D., Olson, N., Cladel, N., Newcomb, W., Brown, J., Kreider, J., Christensen, N., and Baker, T. Conserved features in papillomavirus and polyomavirus capsids. *J MolBiol* 259 (1996), 249–63.
- Bernard, H., Burk, R., Chen, Z., van Doorslaer, K., zurHausen, H., and de Villiers. (2010), Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 401 70–9.7.
- Bishop, B., Dasgupta, J., and Chen, X. Structure-based engineering of papillomavirus major capsid L1 : controlling particle assembly. *Virol J* 4 (2007), 3.
- Blanc B. (2005). Le dépistage du cancer du col de l’utérus. Springer P 107.
- Bleeker, M., Berkhof, J., Hogewoning, C., Voorhorst, F., van den Brule, A., Starink,T., Snijders, P., and CJ., M. (2005), HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer* 92. 1388–92.
- Bosch, F., Broker, T., Forman, D., Moscicki, A., Gillison, M., Doorbar, J., Stern, P., Stanley, M., Arbyn, M., Poljak, M., Cuzick, J., Castle, P., Schiller, J., Markowitz, L., Fisher, W., Canfell, K., Denny, L., Franco, E., Steben, M., Kane, M., Schiffman, M., Meijer, C., Sankaranarayanan, R., Castellsagué, X., Kim, J., Brotons, M., Alemany, L., Albero, G., Diaz, M., de Sanjosé, S., of the ICO Monograph Comprehensive Control of HPV Infections, A., and Diseases, R. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 31 (2013), 1–31.
- BouhadeF A, Asselah. F, Boudriche,A. Histologie du col utérin. Cytopathologie des précurseurs et des cancers du col de l’utérus, Ministre de la santé, de la population et de la forme hospitalière direction de la population, 2005, p 214
- Bousarghin, L., Touze, A., Gaud, G., Iochmann, S. ET Coursaget, P. (2009) Inhibition of cervical cancer cell growth by human papillomavirus virus-like particles packaged with human papillomavirus oncoprotein short hairpin RNAs. *Mol Cancer Ther* 8:357-65.

[Références bibliographique]

Bouvard V. ; Storey A. ; Pim D. ; Banks L. ; (1994) : Characterization of the human papilloma virus E2 protein : Evidence of transactivation and transrepression in cervical keratinocytes 52:1267-1276.

Buck, C., Cheng, N., Thompson, C., Lowy, D., Steven, A., Schiller, J., and Trus, B. Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid. *J Virol* 82 (2008), 190–7.

C. Marsan ; Sabatier P, Badaro D-, 1991 Place du frottis cervico vaginal dans le dépistage des cancers et des lésions précancéreuses du col utérin. E.M.C. Gynécologie, 73 B 10.

Camus E, Nazbanoun H, Nisand I. Gynécologie-obstétrique : Soins infirmiers. 4e éd Paris, France: Elsevier Masson SAS, 2006, ISBN 294-07687-7, p 23-40

Carola Strang, 2010, Nouveau Larousse Médical, Paris

Castle P, Papenfuss M, Abrahamen M, Inserra P. A prospective Study of High-Grade Cervical Neoplasia Risk Among Human Papillomavirus-Infected Women. *Journal of the National Cancer Institute*, 2002, Vol. 94, 1406-1414.

Chiah, B., 2014, Contribution à l'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Bechar et la recherche du Papillomavirus humain par la réaction de polymérisation en chaîne, thèse pour l'obtention de master, Université Aboubekr Belkaid Tlemcen.*

Chiah B. , (2014) , contribution à l'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus et la recherche de HPV par la réaction de polymérisation en chaîne , Université ABOUBAKER BELKAID , Tlemcen : p 24.

Ciraru N, Vignerou, Ferrand J. facteurs de risque cancer du col de l'utérus, *Im, Méd, Phys. Biol. Hum*, 1999, p 11

CLAVEL, C., et autres. « Comparative analysis of human papillomavirus detection by hybrid capture assay and routine cytologic screening to detect high-grade cervical lesions », *International Journal of Cancer*, vol. 75, n° 4, février 1998, p. 525-528.

Culp, T., Budgeon, L., and Christensen, N. (2006), Human papillomaviruses bind a basal extracellular matrix component secreted by keratinocytes which is distinct from a membrane-associated receptor. *Virology* 347 147–59.

[Références bibliographique]

Culp, T.D. et Christensen, N.D. (2004) Kinetics of in vitro adsorption and entry of papillomavirus virions. *Virology* 319:152-61.

CUZICK, J., et autres. « A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme », *Health Technology Assessment*, vol. 3, n° 14, 1999a, p. 1-196.

D. Hammouda, S. Franceschi, R. Herrero, A. Arslan, A. Bouhadeh, M. Oublil, B. Djedat, B.

Fontanière, P. Snijders, C.Meijer, N.Munoz. 2004 Cervical cancer in Algiers, Algeria : Papillomavirus and lifestyleriskfactor's. Accepté à paraître *Int. J. Cancer* -

D.Hammouda- 2004.Etude cas témoins sur le papilloma virus et ses cofacteurs de risque dans la génèse des cancers du col utérin. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales Alger

D.M. Parkin, R. Sankaranarayanan, 1999.Prevention of cervical cancer in developing countries *Thai Journal of obstetric and gynaecology* -

DALING, J. R., et autres. « The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection », *Cancer, Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 5, n° 7, juin 1996, p. 541-548.

DAVY L, DODD T, LUKE C, RODER M Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival *Obstet. Gynecol.*, 2003, 101, 1, 38-45

DE SANJOSÉ, S., et autres. « HPV prevalence in a cohort of women from the general population in Barcelona, Spain », *18th International HPV Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 068.

Dell G; Wilkinson kw; Tranter R ;Parich J ; Leo Brady R ; Gaston K (2003) Comparison of the structure and properties of the E2 proteins from an oncogenic and a nononco genic human papillomavirus. 334:979-91.

[Références bibliographique]

DiMaio, D., et JB Liao(2006). Les papillomavirus humains et le cancer du col utérin Adv. Virus res,66,125-159.

Djigma, W.F., (2011) _Caractérisation moléculaire des papillomavirus Humainset leurs Coinfections avec les mycoplasmes chez les femmes VIH-séropositive et negatives à Ouagadougou.

DoorbarJ,Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer.ClinSci, 2005, S7-S15.

Duport N. (2008). Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus : état des connaissances- Actualisation 2008, institut de veille sanitaire, INVS. Paris.

EL aarji N2014 lesconcer du col de létérus (A propos de 172 cas) these de doctorat esmédecine.casablanca université Hassan II

Ferenczy A. 1996; Conventional cervical cytology Smears VS thin - prep Smears. Acta cytological, ; 6 :1136 - 1 142

Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J., Comber, H., Forman, D., and Bray, B. Cancer incidence and mortality patterns in Europe : Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Can* 49 (2013), 1374–1403.

Ferlay,+8 J., Shin, H., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., and Parkin, D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* 127 (12) (2010), 2893–917.

Florin, L; Sapp, C; Streeck, RE; Sapp, M., (2002)_Assembly and translocation of papillomavirus capsid proteins. *J Virol* 76:1009-14.

Franco et J. Monsonogo (sous la dir. de), *New Developments in Cervical Screening and Prevention*, Oxford, Blackwell Science, 1997, p. 14-22.

FRANCO, E. L., et autres. « Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 180, n° 5, novembre 1999, p. 1415-1423.

[Références bibliographique]

G. Riotton, W.D. Christopherson, 1973 Cytology of the female genital tract International histological classification of tumors World Health Organization - Geneva.

Gammouh N. ; Isaacson E. ; Tomaic v. ; Jackson DJ. ; Doorbar J. ; Banks L. (2009) : inhibition of HPV -16 E2. *Oncogene* 28:2299-304.

Gavillon, N., Vervaet, H., Derniaux, E., Terrosi, P., Graesslin, O., and Quereux, C. (2010), How did I contract human Papillomavirus (HPV)? *GynecolObstetFertil* 38 199–204.

GERBAULET A, COEN V Cancer du col utérin. *Cancers : évaluation, traitement et surveillance* Colonna Ed. ESTEM, PARIS 1997

Gompel C, Koss LG. *Cytologie gynécologique et ses bases anatomo-clinique*, Paris : Pradel, 1996, 200p. ISBN 2-907516-76

Gompel, LG. Koss, 1996 *Cytologie Gynécologique*. Ed Pradel

Greslin, C. Mougin, E. Seilles. *Biologie des infections à papillomavirus. R2* réponse immunitaire. *Annales de biomologie clinique*, 1998, Volume 56 267-276

H. Mahfouf, K. Bouzid - 2004 *Cancer du col. Le fascicule de la santé* - n° 1, 25 – 29

Haddad, R., Crum, C., Chen, Z., Krane, J., Posner, M., Li, Y., and R, B. (2008), HPV16 transmission between a couple with HPV-related head and neck cancer. *Oral Oncol* 44. 812– 5.

Hall, W.S., Goto-Mandeville, R., Shih, H.A., Shank, P.R. ET Braun, L. (1997) Molecular analysis of episomal human papillomavirus type 16 DNA in a cervical carcinoma cell line. *Virus Research*, 51(2), 183-195.

Hammouda, D., Aït-Hamadouche, N., Afiane, M., and Bouhadeuf, A. *Enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers*. INSP, Ministère de la santé et de la population, Alger 2002, 2002.

Harwood, CA. Suretheran, T. McGregor, JM. Spink, PJ. Leigh, IM. Breuer, J. Proby, CM (2000) Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol*, 6(3), 289-297.

[Références bibliographique]

HERRERO, R., et autres. « Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, n° 6, mars 2000, p. 464-474.

Hildesheim A, Herrero, Castle PE, HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica- *British journal of cancer*, 2001, 88(9): 1219-1226

HO, G. Y. F., et autres. « Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women », *New England Journal of Medicine*, vol. 338, n° 7, février 1998, p. 423-428.

HO, G. Y. F., et autres. « Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women », *New England Journal of Medicine*, vol. 338, n° 7, février 1998, p. 423-428.

IARC. Dernières statistiques mondiales sur le cancer. *IARC Monographs 223* (2013), 1–3.

Jacob, MV, de Roda Husman, AM, vanden Brule, AJC, Snidjers, PJF, den Brule, AJC, Snidjers, PJF, Meijer, CJLM, Walboomers, JMM (1995). Group-Specific Differentiation between High- and Low-Risk Human Papillomavirus Genotypes by General Primer-Mediated PCR and Two Cocktails of Oligonucleotide Probes. *Journal of clinical microbiology*, 33, 901-905

Karly S, Louie, Silvia de Sanjose, and Philippe Mayaud; 2009 ; Epidemiology and prevention of human papillomavirus and cervical cancer in sub-Saharan Africa: a comprehensive review; *Tropical Medicine and International Health*, 14 (10) pp 1287-1302., p:1288

KIBUR, M., et autres. « Attack rates of human papillomavirus type 16 and cervical neoplasia in primiparous women and field study designs for HPV vaccination » *Sexually Transmitted Infections*, vol. 76, n° 1, 2000, p. 13-17

Kirnbauer, R., Booy, F., Cheng, N., Lowy, D., and Schiller, J. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl AcadSci U S A* 89 (1992), 12180–4.

[Références bibliographique]

KJAER, S.E., et autres. « Risk factors for cervical human papillomavirus and herpes simplex virus infections in Greenland and Denmark : A population-based study », *American Journal of Epidemiology*, vol. 131, n° 4, avril 1990, p. 669-682.

KOTLOFF, K. L., et autres. « Detection of genital human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 25, n° 5, mai 1998, p. 243-250.

Kyo, S., Inoue, M., Koyama, M., Fujita, M., Tanizawa, O., and Hakura, A. (1994), Detection of high-risk human papillomavirus in the cervix and semen of sex partners. *J Infect Dis* 170. 682-5.

L. Frappart, B.Fontanière, E. Lucas, R. Sankaranarayanan ,2000 - Histopathologie et Cytopathologie du col utérin- Atlas numérique OMS.

l'acide acétique et au lugol. These de méd. Bamako 2004 ; p86 ; N_13

Lanz Susanne, cancer du col de l'utérus et lésion précancéreuses.Ligue suisse contre le cancer,Berne,2010,p40

Lazarczyk,N.Cassonnet,P.Pons,C.Jacob,Y.Favre,M.(2009).the EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses :a new insight in to the pathogenesis of humain papillomavirus infections .*Microbiolmolbiol* ,73,348-370.

Leto,MdGP .Junior,GFdS .Porro,AM .Tomimori,J(2011). Human papillomavirus infection :etiopathogenesis , molecular biology and clinical manifestations .*Anais Brasileiros de dermatologia* ,86 .

Li, M., Beard, P., Estes, P.A., Lyon, M.K. ET Garcea, R.L. (1998) Intercapsomeric disulfide bonds in papillomavirus assembly and disassembly. *J Virol* 72:2160-7.

Luna, J., Plata, M., Gonzalez, M., Correa, A., Maldonado, I., Nossa, C., Radley, D., Vuocolo, S., Haupt, R., and Saah, A. Long-term Follow-up Observation Of The Safety, Immunogenicity, And Effectiveness Of GARDASIL in Adult Women. *PLoS One* 8 (2013), 83431.

M. Bibbo: 1997 Comprehensive cytopathology. W.B. Saunders Company. Philadelphia.

[Références bibliographique]

- MARTEL P, CONNAN L, BONNET F, DELANNES M, MIHURA J, ELGHAOUI A
Aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des adéno carcinomes du col utérin : à propos d'une série de 49 cas (étude cas temoins) *J. Gynecol.ObstetBiol.Reprod* 2000, 29, 48-54
- Mergui J.L., Benchimol Y., Uzan S. (2005). Place du test HPV dans la surveillance postopératoire des lésions cervicales In : Blanc B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris, 151- 162.
- Miyagi, E., Sukegawa, A., Motoki, Y., Kaneko, T., Maruyama, Y., Asai-Sato, M., Numazaki, R., Mizushima, S., and Hirahara, F. Attitudes toward cervical cancer screening among women receiving human papillomavirus vaccination in a university-hospitalbasedcommunity : Interim 2-year follow-up results. *J ObstetGynaecolRes* 40 (2014), 1105–13.
- Modis, Y., Trus, B., and Harrison, S. (2002) :Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J* 21 4754–62.
- Modis, Y., Trus, B., and Harrison, S. Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J* 21 (2002), 4754–62.
- Monsonego J. (2006). Infection à papillomavirus . Etat de connaissances pratique et prévention vaccinale springer .2006 .P236.
- Monsonégo, J. (1988). Dysplasies du col utérin et papillomavirus humains.Maloine.
- Monsonego J. (2006). Infection à papillomavirus . Etat de connaissances pratique et prévention vaccinale springer .2006 .P236.
- Monsonego, J.(2007).Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Springer-Verlag Paris, France
- Monsonego,J (2007).traité des infections et pathologies génitale à papillomavirus.SpringerVerlagFrance,Paris.
- Mougin M, Nicolier M, Decrion-Barthoda AZ. Mécanisme de l'oncogenèse. HPV et cancer, *Revue francophone des laboratoires*, 2008, 405, P 35-42
- Mougin, C., Bourgault-Villada, I., and Coursaget, P.(1997) Vaccination anti-HPV pour la prévention du cancer du col de l'utérus. *La presse médicale* 38 , 1750–68.

[Références bibliographique]

MUNOZ, N., et autres. « Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women », *Sexually*

Transmitted Diseases, vol. 23, n° 6, novembre-décembre 1996, p. 504-510.

MUÑOZ, N., et autres. « The role of HPV and cofactors in cervical cancer : The IARC study », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-79.

Munoz,N.Bosch,FX.deSanjosé,S.Herrero,R.Castellasqué,X.Shah,KV.Snijders,PJ.Meijer,CJ(2003)Epidemiologic classification of human papillomavirus types asociated with cervical cancer . The New England Journal of Medicine,348(6) :518-527 . Munoz,N.Castellsaque,X .de Gonzalez,AB.Gissmann,L(2006).Chapter1 :HPV in the etiology of human cancer .Vaccine,24 Suppl 3 :S3/1-10.

N'guessan K, Kouakou F, Loué V, Angoi V, Abauleth Y, Boni S. 2009 Le cancer du col de l'utérus : Aspects épidémiologiques et prise en charge en milieu africain; Mali médical tome XXIV (3), 27 : 27-30

Nelly, R., 2009, papillomavirus et cancers associés données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale, pour l'obtention de doctorat en pharmacie, Université Joseph Fourier, 141p

OMS(2007). La lutte contre le cancer du col de l'utérus. Organisation mondiale de santé

OMS. (2007). La lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. Organisation mondiale de la santé. Genève, suisse.

Orth O. (2005). Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer. In : Blanc, B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris, 15-34.

Orth,G(2006). Genetics of epidermodysplasia verruciformis : Insights into host defense against papillomavirus. *SeminImmunol*, 18(6),362-374.

Park, H., Lee, S., Lee, I., Ryu, H., Cho, A., Kang, Y., Hong, S., Kim, S., Seong, S., Shin, S., and Kim, T. (2012) Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants : relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology* 12., 9-80.

[Références bibliographique]

Pater MM, Mittal R, Pater A. Role of steroid hormones in potentiating transformation of cervical cells by human papillomaviruses. *Trends Microbiol*, 1994, 2, p 29-34

Peitsaro, P., Johansson, B., and Syrjänen, S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique. *J Clin Microbiol* 40 (2002), 886–91.

Pereira, R., Hitzeroth, I., and Rybicki, E. (2009) : Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. *Arch Virol* 154 (2009), 187–97.

Peyrot, S., Brochard, G., Le Bacle, C. (2013). Risques infectieux des fumées laser : exemple des papillomavirus humains. *Références en santé au travail*, 135

PEYTON, C. L., et autres. « Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 183, n° , juin 2001, p. 1554-1564.

R Hould, 1984 Techniques d'histopathologie et cytopathologie édition

R.J. Kurman, D. Solomon, 1994. The Bethesda system for reporting vaginal. Cytologic diagnosis. New York, Springer Verlag.

Ramé A, Théron S. Appareil génital féminin. Anatomie et physiologie. Paris : Elsevier Masson SAS, 2007, ISBN 2-84299-834-0, p 272-278

Rennio R, 2006 Gynécologie et Obstétrique, Masson, Paris

Richart R.M. (1990). A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*; 75:131-133.

Riethmuller D., Schaal J.P., Mougin C. (2002). Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynecol Obstet*; 30:139-146.

Riethmuller, D., Ramanah, R., Pretet, J., and Mougin, C. (2008), Intégration du test HPV dans le dépistage primaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 37 S139–51.

Rombaldi, R., Serafini, E., Mandelli, J., Zimmermann, E., and Losquiavo, K. (2008) Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology* 5, 106.

Rouquille N. (2009) – papillomavirus et cancer associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale.

[Références bibliographique]

Sagna M ; Tani , (2012) Caractérisation moléculaire du VIH et du papillomavirus humain chez les femmes en âge de procréer infectées et diagnostic précoce par PCR du VIH chez leur enfants au centre médical Saint Camille et au CERBA – Ouagadougou .

Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer* 1995,40, p198-201

Segondy M. (2013). Papillomavirus et cancer. *Revue Francophone des Laboratoires* ; 456 : 57-66.

Segondy,M.(2010).Papillomavirus et immunodépression.médecinetherapeutique / pédiatrie,13.

SHAH, K. V. et autres. « Antibodies to human papillomavirus 16 and subsequent in situ or invasive cancer of the cervix », *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 6, n° 4, avril 1997, p. 233-237.

Silverberg, M., Thorsen, P., Lindeberg, H., Grant, L., and Shah, K. (2003), Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *ObstetGynecol*101. 645–52.

SLAVINSKY, J., et autres. « Seroepidemiology of low and high oncogenic risk types of human papillomavirus in a predominantly male cohort of STD clinic patients », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 12, n° 8, 2001, p. 516-523.

SMILEY L, BRUKE T, SILVA E, MORRIS M Facteurs pronostiques des cancers du col chez les patients ayant des risques de récurrence faibles *La Lettre du Gynécologue*, 1992, 164, 22.

Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'Connor D., Prey M., Raab S., Sherman M., Wilbur D., Wright T. Jr., Young N. (2002). The 2001 Bethesda System : Terminology for reporting results of cervical cytology. *The Journal of the American Medical Association* ; 287:2114-9.

Stauffer, Y; Raj, K., (1998)_infectious human papillomavirus type 18 pseudovirions . *J MolBiol* 283:529-36.

[Références bibliographique]

Stevens A, Lowe James. cancer du col de l'utérin. Histologie humaine. 2e ed Paris, France, 2002, p 327-350

STONE, K. M., et autres. « Seroprevalence of HPV-16 in the United States, 1991-1994 », *18th*

International HPV Conference, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 056.

TENTI, P., et autres. « Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 93, n° 4, avril 1999, p. 475-479

Trottier, H. Franco, EL (2006). The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, 24, 1-15.

Vaubourdolle, M (2013). *Infectiologie*. Walters Kluwer SA. Paris.

Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M., Bosch F.X., Kummer J.A., Shah K.V., Snijders P.J., Peto J., Meijer C.J., Muñoz N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of pathology*; 189:12-9.

Wu SY. ; Chiang CM. ; (2007) : The double chromatin adaptor Brd4 and transcriptional regulation. *J Biol Chem* 282:13141-5.

Annexes

[Références bibliographique]

QUESTIONNAIRE

Dossier N° :.....

1. Identification

Nom :.....

Prénom :

L'âge :ans

Adresse personnelle :

2. Grade histologique

* C. Epidermoïde CIN I CIN II CIN III

Invasif Métastase

* C.Glandulaire

3. Données socio-professionnelles

Célibataire Mariée Veuve Divorcée

Profession actuellement ? Oui Non Retraite

4. Activité génitale (AG) et Contraception (C) :

Ménarchie Age :ans

Ménopausée ? (AG) Non Oui Age ans

Contraception hormonale (C+) :

Contraception mécanique (C-) :

Age de première grossesse : ans

5. Les antécédents

Les antécédents familiaux :

Une personne cancéreuse du col de l'utérus dans la famille? Oui Non

Si oui, La mère La tante La sœur Collatéraux

6. Notion d'Allaitement

Nombre de GP.....

Allaitement maternel ? Oui Non

[Références bibliographique]

Classification FIGO / TNM

TNM	FIGO	
Catégories	Stades	
TX		Tumeur primitive ne pouvant pas être évaluée
T0		Pas de signe de tumeur primitive
Tis	0	Carcinome in situ (carcinome pré-invasif)
T1	I	Carcinome cervical limité au col de l'utérus (Ne pas tenir compte des cas s'étendant au corps utérin)
T1a	IA	Carcinome invasif diagnostiqué seulement par histologie. Toutes les lésions macroscopiquement visibles — même avec invasions superficielles — sont à classer T1b/Stade IB
T1a1	IA1	Invasion du tissu conjonctif de moins de 3.0 mm de profondeur et de 7.0 mm ou moins en diffusion horizontale
T1a2	IA2	Invasion du tissu conjonctif comprise entre 3.0 mm et 5.0 mm avec une diffusion horizontale de 7.0 mm au maximum

Note: La profondeur d'invasion ne doit pas être supérieure à 5 mm à partir de la base de l'épithélium de surface ou glandulaire ou il prend son origine. La profondeur d'invasion

[Références bibliographique]

est définie par la distance entre la jonction épithélio-conjonctive la plus proche et le point le plus profond de l'invasion. La présence d'embolus vasculaires, veineux ou lymphatique, n'affecte pas la classification.

T1b	IB	Lésion cliniquement visible limitée au col ou à des lésions microscopiques supérieures à T1a2/IA2
T1b1	IB1	Lésion cliniquement visible de 4.0 cm ou moins dans sa plus grande dimension
T1b2	IB2	Lésion cliniquement visible supérieure à 4 cm dans sa plus grande dimension
T2	II	Tumeur s'étendant au-delà du col mais sans atteindre les parois pelviennes ou le tiers inférieur du vagin
T2a	IIA	Sans infiltration du paramètre
T2b	IIB	Avec infiltration du paramètre
T3	III	Tumeur s'étendant à la paroi pelvienne, infiltrant le tiers inférieur du vagin, ou provoquant une hydronéphrose ou un rein muet
T3a	IIIA	Tumeur intéressant le tiers inférieur du vagin, sans extension à la paroi pelvienne
T3b	IIIB	Tumeur s'étendant à la paroi pelvienne ou présence d'hydronéphrose ou d'un rein muet

[Références bibliographique]

T4 IVA Tumeur envahissant la muqueuse vésicale ou rectale ou s'étendant au-delà du petit bassin

Note: La présence d'un oedème bulleux n'est pas un motif suffisant pour classer une tumeur en T4.

M1 IVB Métastases à distance

N - **Extension ganglionnaire régionale**³

NX On ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux et/ou juxta-régionaux

N0 Pas de signes d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

N1 Signes d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

M - **Métastase à distance**

MX On ne dispose pas des conditions minimales requises pour apprécier la présence de métastases à distance

M0 Pas de signes de métastases à distance

M1 Présence de métastases à distance