

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès

Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de biologie



Mémoire de master

Spécialité : Sciences biologiques

Option : Biologie et pathologie cellulaire

Présenté par :

- Ikhlef Seif Eddine
- Bendouma Mohamed Abd El Basset

THÈME

**Etude étiologique du Cancer du Col Utérin
au niveau du centre anti cancer (CAC) de
Sidi-Bel-Abbès**

Soutenu devant le jury composé de :

<u>Présidente :</u>	Dr KANOUN K.	MCA	UDL de SBA
<u>Examinatrice :</u>	Dr CHAMA Z	MCB	UDL de SBA
<u>Examinatrice :</u>	Dr ZEMRI K.	MCA	UDL de SBA
<u>Encadreur :</u>	Dr MEDLES M.	MCA	UDL de SBA

Année universitaire : 2020 -2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciements

Avant tout nous rendons grâce à Dieu le tout puissant et le très miséricordieux pour sa bienveillance, pour nous avoir donné la patience, le courage et la force de mener à terme notre travail ;

*Nos profondes gratitudees à notre promotrice **Mme MEDLES M** pour l'assistance qu'elles nous ont témoignées, pour leur disponibilité et leurs orientations, pour leurs compréhensions, pour les efforts qu'elles avaient consentis avec beaucoup de sympathie et de patience, pour leurs gentilleses, ainsi que leurs précieux conseils tout le long de notre mémoire sans lesquelles ce travail n'aurait pas vu le jour.*

Nos vifs remerciements s'adresse également à tout le personnel du service radiothérapie de nous avoir aidé et d'être à nos coté jusqu'au bout de notre pratique.

On tient à remercier aussi tous les enseignants du département de biologie qui nous ont suivis au cours de notre parcours universitaire.

*Nos hommages les plus respectueux s'adresse à **Dr CHAMA Z, Dr KANOUN K et Dr ZEMRI K** d'avoir examiné et présider notre travail.*

Nous tenons à remercier également toute la promotion Biologie et pathologie cellulaire 2020/2021.

Enfin, nous voudrions adresser nos sincères reconnaissances et nos plus profondes gratitudees à tous ceux qui ont contribués à l'accomplissement de ce travail.

Seif Eddine & Abd Elbasset



Dédicace

Arrivé au terme de mes études, c'est avec un très grand honneur que je dédie ce modeste travail :

À mon très cher papa "AHMED" qui j'aime d'un profond amour et d'une grande reconnaissance pour tous les sacrifices qu'il a consentis pour mon bonheur. Papa, tu es l'être le plus cher à mon cœur. Aujourd'hui plus que jamais, j'apprécie la valeur de tes efforts, la justesse de ton éducation et le caractère précieux de tes conseils. Papa tu resteras pour moi un exemple ; mieux je dirai que tout enfant souhaitera de t'avoir comme père. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le dévouement, le manque et l'amour que je porte pour toi, merci et mille mercis mon cher papa.

*À la meilleure femme au monde, la lumière de mes yeux, ma couronne, **maman « FATIMA »**, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité. Tout le vocabulaire français ne me suffira jamais pour te décrire avec justesse ni pour te présenter mes remerciements, je ne te remercierai jamais assez. Pour toi je prie dieu de te garder en bonne santé et longue vie.*

*À mon très cher frère et le seule **ABD EL WAHED** ;*

*À mes très chers sœurs **ASMAA et HALIMA SAADIA** ;*

*À ma fiancée **AHLEM** ainsi que toute ma belle-famille ;*

À mes chers grands parents, que dieu les protège ;

À tous mes oncles et mes tantes ainsi que mes cousins et cousines ;

*À toute la famille **BENDOUMA, HADRI et ROUANE** ;*

*À mes très chers amies **KADER, YASSER, AMINE et MOHAMED** ;*

À toute la promo biologie et pathologie cellulaire ;

*À mon très cher et adorable binôme **SIFO** qui a pu me supporter tout le long de notre mémoire, ainsi que toute sa famille ;*

À toutes personnes qui m'ont soutenu tout le long de mon cursus de près ou de loin ;

Abd Elbasset

Dédicace

A mon cher père **ABDELKADER** et ma très chère mère
ABDERRAHIME SALIMA

Aucune dédicace ne saurait exprimer le grand amour, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tout ce que vous avez fait pour moi. C'est grâce à vos encouragements que j'ai pu y arriver et J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en témoignage de reconnaissance éternelle et de mon amour infini.

A Ma très chère grand-mère **FATIMA MORSLI**
Mon bonheur que dieux la protège

A mes chers frères **SEDDIKE** et **SOFIANE**
Pour votre son attention et votre bonté. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection vous souhaitant ainsi beaucoup de réussite dans ta vie personnelle ainsi que professionnelle. Que Dieu nous unis sent pour toujours.

À mes amis
A mes amies **KERROUMI CHAIMAA** et **METAHRI AMINE** qui je partage depuis maintenant 3ans, des fous rires, des confidences ainsi que de soutiens et mes bons moments lors mes études et n dehors

A mon binôme **ABD ELBASSET**
Mon bras droit durant la rédaction de ce travail pour m'avoir apporté de l'aide et de patience

A tout personnes qui contribue à la rédaction de ce travail.

Seif Eddine

Résumé

Les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont reconnues parmi les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes. Tandis que la plupart des infections à HPV sont inapparentes et transitoires, une infection génitale persistante par certains géotypes viraux peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus.

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.

Dans notre travail de recherche, nous avons effectué une enquête épidémiologique rétrospective ayant portée sur 251 patientes atteintes d'un cancer du col utérin, prises en charge au niveau du service de Radiothérapie au niveau de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Lutte De Cancer Moudjahid Tidjini Heddami (CAC) de SBA et ce entre 2017 et Décembre 2020.

Les résultats de notre étude confirment 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.

Mots clé : Papillomavirus humain, Cancer du col de l'utérus, Epidémiologie, étude rétrospective.

Abstract

Human papillomavirus (HPV) infections are recognized among the most common sexually transmitted infections. While most HPV infections are invisible and transient, persistent genital infection with certain viral genotypes can lead to the development of cervical cancer.

Cervical cancer is a global public health problem. It causes significant morbidity and mortality, with more than 500,000 new cases and more than 300,000 deaths per year worldwide.

In our research work, we carried out a retrospective epidemiological survey covering 251 patients with cervical cancer, treated at the level of the Radiotherapy department at the level of the Specialized Hospital for Cancer Control Moudjahid Tidjini Heddami (CAC) of SBA and this between 2017 and December 2020.

The results of our study confirm the role of several risk factors such as the age of early marriage, multiparity, the age of first pregnancy and the use of contraception in the development of this pathology. However, these results must be complemented by other studies carried out on larger cohorts and integrating other parameters.

Key words: Human papillomavirus, Cervical cancer, Epidemiology, retrospective study.

ملخص

تعتبر الاصابة عن طريق فيروس الورم الحليمي البشري الاكثر شيوعا بين الامراض المنقولة جنسيا، حيث تصاب الاعضاء التناسلية ببعض التراكيب الفيروسيّة التي قد تؤدي الى الاصابة بسرطان عنق الرحم.

يعتبر سرطان عنق الرحم مشكلة صحية حول العالم، لأنه يتسبب في اصابات كبيرة ومعدل وفيات مرتفع بأكثر من 500000 حالة و300000 حالة وفاة كل سنة حول العالم.

ونهدف من عملنا هذا الى دراسة رجعية ركزت على 251 حالة اصابة بسرطان عنق الرحم تعالج في قسم علاج الاشعاعي بمستشفى المجاهد تجيني هدام بين سنتي 2017 وديسمبر 2020.

حيث تم الوصول من خلال بحثنا الى عدة نتائج تبرز عدة عوامل خطر تساهم في انتشار هذا المرض ومن بينها: العمر، عمر الزواج وتكرار الولادات ووسائل منع الحمل وكلها عوامل تؤدي الى تطور سرطان عنق الرحم.

الكلمات المفتاحية: فيروس الورم الحليمي البشري، سرطان عنق الرحم، دراسة وبائية دراسة رجعية

Sommaire

Remerciments

Dédicace

Liste des abréviations

Glossaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 01

Partie Bibliographique

Chapitre I: Généralités Sur Le Col Utérin

I.1. Anatomie de l'appareil génital féminin..... 04

I.2. Physiologie générale..... 04

I.3. Anatomie du col de l'utérus..... 05

I.4. Histologie d'un col normal..... 06

I.5. Cytologie du col de l'utérus..... 07

I.6. Flore vaginale..... 12

I.7. Facteurs de déséquilibre de la flore vaginale..... 14

Chapitre II: Cancer du col de l'utérus

II.1. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus..... 15

II.2. Définition du cancer du col de l'utérus..... 16

II.3. Histoire du cancer du col utérin..... 16

II.4. Les facteurs de risque..... 17

II.5. Classification..... 19

II.6. Symptômes..... 21

II.7. Le Diagnostic..... 21

II.8. Traitement du cancer du col de l'utérus..... 22

II.9. Prévention (Vaccins anti-HPV)..... 24

Chapitre III: Les Papilloma Virus Humain (HPV)

III.1. Historique..... 27

III.2. Descriptions et caractéristiques..... 28

III.3. Génome des HPV.....	29
III.4. Classification des HPV.....	31
III.5. Cycle viral.....	33
III.6. Transmission des VPH.....	35
III.7. Mécanisme cellulaire de transformation maligne.....	37
III.8. Réponse Immunitaire.....	38

Partie Expérimentale

Chapitre IV : Matériels et Méthodes

IV.1. Objectif du travail.....	41
IV.2. Le lieu.....	41
IV.3. METHODES.....	41

Chapitre V : Résultats & Discussion

V. Résultats & Discussion.....	44
Conclusion et recommandations.....	56
Références bibliographiques.....	57
Annexes.....	68

Liste des abréviations

A

ACTH : Adréno Cortico Trophic Hormone.

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AGC : Atypical Glandular Ceils (Atypie des cellules glandulaires).

AGUS : Atypical Glandular cells of Undetermined Significance ou Cellules Glandulaires atypiques à caractère Significatif Indéterminé.

AIS : Adénocarcinome in situ.

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.

ASC-H : Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade.

ASC-US : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance ou Cellules Malpighiennes atypiques à caractère Significatif Indéterminé.

C

CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia ou Néoplasie Intraepithelial Cervicale.

CIN 1 : Néoplasie Intraepithelial Cervicale de grade I ou dysplasie légère.

CIN 2 : Néoplasie Intraepithelial Cervicale de grade II.

CIN 3 : Néoplasie Intraepithelial Cervicale de grade III.

CIS : Carcinome In Situ.

E

E : Early (Gène précoce).

E2F : Facteur de transcription.

EA50 : Eosine Azure 50.

F

FCV : frottis cervico-vaginal.

FUC : Frottis cervicaux utérin.

H

HPV : Human papillomavirus.

HPV-HR : Human Papillomavirus à Haut Risque.

HPV-BR : Virus du Papillome humain à Bas Risque.

HSIL : High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion ou Lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade.

HSV2 : Virus de l'Herpès Simplex de type 2.

I

IST : Infection sexuellement transmissible.

IARC: International agency for research on cancer.

INSP : Institut national de la santé publique.

IVA : Inspection visuelle sous acide acétique.

IVL : Inspection visuelle par application du Lugol.

L

LCR: Long control region.

LSIL: Low grade squamous intraepithelial lesion.

O

OG6 : Orange gradient 6.

OMS : Organisation Mondiale de la santé.

P

P53 : Protéine 53.

PAP : Papanicolaou.

pRb : Rétinoblastome tumour suppressor protein.

GLOSSAIRE

AGC : atypies des cellules glandulaires : cellules glandulaires anormales qui tapissent la cavité du col utérin et dont les modifications morphologiques sont trop prononcées pour être d'origine inflammatoire mais insuffisantes pour parler d'adénocarcinome.

ASC-H : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée : cellules malpighiennes anormales de signification incertaine, dont les modifications cytologiques suggèrent la présence d'une lésion intra-épithéliale malpighienne, mais sont insuffisantes sur les plans quantitatif et qualitatif pour permettre une interprétation définitive.

Cancer micro-invasif : cancer strictement limité au col de l'utérus, ne dépassant pas 5 mm en profondeur et 7 mm de large ; seul l'examen microscopique permet son diagnostic.

Cancer invasif : cancer qui s'est propagé au-delà de la couche tissulaire ou il s'est initialement développe, et atteint les tissus adjacents ; aussi appelé cancer infiltrant.

Carcinome in situ : stade pré-invasif du cancer, affectant toute l'épaisseur de la couche épithéliale qui tapisse ou recouvre un organe (ici, le col de l'utérus), mais sans infiltrer la membrane basale.

Condylomes : Appelé aussi verrues génitales, ce sont des excroissances indolores touchant la peau ou les muqueuses.

Épithélium : revêtement composé d'une ou plusieurs couches de cellules ; assure généralement un rôle protecteur de l'organe qu'il tapisse.

Immunodéficience : diminution de la capacité de l'organisme à résister aux attaques de germes infectieux et autres substances étrangères, comme c'est le cas chez les personnes infectées par le VIH.

Koïlocytes : cellule caractérisée par une vacuolisation cytoplasmique périnucléaire avec un cytoplasme périphérique densifié, associée à un noyau augmenté de volume et à une chromatine irrégulière.

Kératinocytes : cellules majoritaires de l'épiderme riches en kératine, de multiplication rapide, se différenciant de la couche basale à la couche supérieure par différenciation cellulaire.

Faux positif : test anormal chez une femme, alors que le col est normal.

Faux négatif : test normal chez une femme dont le col présente pourtant des anomalies.

Métaplasie : remplacement d'un tissu par un autre, c'est-à-dire passage d'un épithélium cylindrique à un épithélium pavimenteux.

Néoplasie : prolifération cellulaire qui présente une organisation structurale et une coordination fonctionnelle faible, voire nulle avec le tissu environnant.

Oncoprotéine : protéine responsable de la prolifération de tumeurs du col de l'utérus. Les protéines sont les constituants structurels et fonctionnels des tissus et des organes.

Persistant : caractère d'une lésion ou d'une maladie qui ne disparaît pas au bout d'un certain temps.

Sensibilité : la probabilité que le test soit positif si la personne est atteinte de la maladie. Plus un test est sensible, moins il comporte de faux négatifs, et mieux il permet, s'il est négatif d'exclure la maladie.

Spécificité : la probabilité que le test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie. Plus un test est spécifique, moins il occasionne de faux positifs et mieux il permet, s'il est positif d'affirmer la maladie.

Valeur prédictive positive (VPP) : probabilité pour que le patient soit réellement atteint de la maladie si le résultat du test est positif.

Valeur prédictive négative (VPN) : probabilité pour que le patient soit réellement indemne de la maladie si le résultat du test est négatif.

Zone de transformation : ou zone de jonction, c'est une zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical.

Liste Des Figures

- ❖ **Figure 1** : Anatomie de l'appareil génital féminin (**DOCTEUR BENCHIMOL, 2014**).
- ❖ **Figure 2** : Schémas de col de l'utérus et sa muqueuse (**INC., 2017**).
- ❖ **Figure 3** : Anatomie du col de l'utérus (**Beaudin, 2015**).
- ❖ **Figure 4** : Histologie du col de l'utérus (**Beaudin et al., 2014**).
- ❖ **Figure 5** : Amas des cellules superficielles. Coloration de Papanicolaou (Obj. 20x) (**Nkegoumet et al., 2001**)
- ❖ **Figure 6** : Amas des cellules intermédiaires. Coloration de Papanicolaou
- ❖ **Figure 7** : Atrophie ménopausique avec plages de cellules parabasales ou basales - Coloration de Papanicolaou (obj. 20x) (**Atlas, 2004**)
- ❖ **Figure 8** : Amas des cellules métaphasiques. Coloration de Papanicolaou (obj. 20x) (**Atlas, 2004**)
- ❖ **Figure 9** : Cellules endocervicales de l'endocervix nid d'abeille. Coloration de Papanicolaou (obj. 20x) (**Atlas, 2004**)
- ❖ **Figure 10** : Macrophage observé en frottis conventionnel - coloration de Papanicolaou (obj. 20x) (**Atlas, 2004**)
- ❖ **Figure 11** : Polynucléaires neutrophiles - coloration de Papanicolaou (obj. 10x) (**Nkegoumet et al., 2001**)
- ❖ **Figure 12** : Hématies. Coloration de Papanicolaou (obj. 20x) (**Atlas, 2014**)
- ❖ **Figure 13** : Flore de Döderlein (Lactobacilles) - coloration de Papanicolaou (Obj. 200x) (**Nkegoumet et al., 2001**)
- ❖ **Figure 14** : Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus standardisée sur l'âge, 2018
- ❖ **Figure 15** : Développement histologique du cancer du col (**Pisaneschi, 2009**)
- ❖ **Figure 16** : Stade T2 du cancer du col
- ❖ **Figure 17** : classification FIGO
- ❖ **Figure 18** : Représentation d'une particule virale de HPV. Modèle Atomique de la capsid et modèle schématique (**Bousarghin, 2009**).
- ❖ **Figure 19** : Structure de la capsid des papillomavirus (**Modis et al., 2002**).
- ❖ **Figure 20** : Représentation schématique du génome de HPV16 circulaire montrant
- ❖ **Figure 21** : Arbre phylogénétique des Papillomavirus (**Villiers, 2013**).

- ❖ **Figure 22** : Cycle viral d'HPV (**Rouquouille, 2009**)
- ❖ **Figure 23** : le cycle de réplication virale en phase latente et productive (**Monsonogo, 2006**).
- ❖ **Figure 24** : Rôle des oncoprotéines E6 et E7 dans le processus de cancérisation suite à l'intégration de l'ADN viral des HPV (**Mougin et al., 2000**).
- ❖ **Figure 25** : Autres voies de transmission du HPV (**Underwood et al., 2010**).
- ❖ **Figure 26** : intégration de génome du papillome humain (**Zur Hausen, 2002**).
- ❖ **Figure 27** : distribution du nombre de cas par années
- ❖ **Figure 28** : La distribution de notre population d'étude selon les tranches d'âges.
- ❖ **Figure 29** : Répartition des patientes selon le statut marital
- ❖ **Figure 30** : Répartition des patientes selon le statut profession
- ❖ **Figure 31**: Répartition des patientes selon l'âge de mariage
- ❖ **Figure 32**: Répartition des patientes selon le nombre de grossesse
- ❖ **Figure 33** : Répartition des malades selon la parité
- ❖ **Figure 34** : La distribution de notre population d'étude selon les motifs de consultation
- ❖ **Figure 35** : La distribution de notre population d'étude selon le type histologique
- ❖ **Figure 36** : Répartition des patientes selon le statut hormonal
- ❖ **Figure 37** : Répartition des patientes selon les stades
- ❖ **Figure 38** : Répartition des cas du cancer colorectal selon les antécédents médicaux

Liste des tableaux

- ❖ **Tableau 01** : Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus (Monsenego, 2007).
- ❖ **Tableau 02** : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme (Villiers et al., 2004)
- ❖ **Tableau 03** : Distribution du nombre de cas par années
- ❖ **Tableau 04** : Distribution des cas par tranches d'âges
- ❖ **Tableau 05** : Fréquence du cancer selon le statut marital
- ❖ **Tableau 06** : Répartition des patientes selon le statut profession
- ❖ **Tableau 07** : La distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage.
- ❖ **Tableau 08** : La distribution de notre population d'étude selon le nombre de grossesse.
- ❖ **Tableau 09** : Répartition des malades selon la parité
- ❖ **Tableau 10** : La distribution de notre population d'étude selon les motifs de consultation.
- ❖ **Tableau 11** : La distribution de notre population d'étude selon le type histologique
- ❖ **Tableau 12** : La distribution de notre population d'étude selon statut hormonal.
- ❖ **Tableau 13** : Répartition des patientes selon les stades
- ❖ **Tableau 14** : Répartition des cas du cancer du col selon les antécédents médicaux

Introduction

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique mondial, c'est une pathologie d'origine infectieuse. Il est classé au deuxième rang après le cancer du sein chez la femme en termes d'incidence et au premier rang en termes de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement (**Duport, 2008**), avec plus de 500000 nouveaux cas et plus de 300 000 décès par an dans le monde ; pourtant, il peut être prévenu dans la quasi-totalité des cas s'il est dépisté aux premiers stades asymptomatiques (**Bosch et al., 2013**).

En Algérie, le cancer du col est le deuxième cancer gynécologique, avec une incidence de 8,7 pour 100 000 femmes. Il représente 10,5% de tous les cancers féminins. En 2008, l'Algérie est classée la troisième parmi les pays Arabes en termes de prévalence de ce type de cancer. (**Anonyme, 2010**).

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus a été bouleversée lorsqu'il a été établi que l'infection par des papillomavirus humains (HPV) est le facteur responsable au développement de la tumeur, bien que les HPV soient les facteurs de risque les plus importants, plusieurs autres facteurs de risque contribuent au développement de la tumeur (**Zur Hausen et al., 2000**).

Le dépistage précoce des lésions précancéreuses reste, l'axe principal de la lutte contre la maladie. Cette maladie ne doit, donc, pas être une condamnation à mort, même dans les pays pauvres. Des outils de dépistage peu coûteux et une faible technicité existent aujourd'hui. Ils pourraient réduire sensiblement le fardeau des décès par cancer du col dans ces pays (**Bosch et al., 2013**).

Ce cancer est devenu fréquent dans notre pays et dans la région de la Wilaya SIDI BEL ABBES.

Le but de notre travail est de déterminer les principaux facteurs de risque qui sont impliqués dans l'apparition et le développement de ce cancer en Algérie précisément au sein de la wilaya de SIDI BEL ABBES.

Pour cela nous avons effectué une étude bibliographique montrant la physiologie générale de l'appareil génitale féminin et les pathologies associées à cet appareil dont le cancer du col utérin sur lequel on a fait une étude épidémiologique rétrospective, réalisée au niveau de l'hôpital MODJAHID HEDDAM TEDJINI de SIDI BEL ABBES qui est un hôpital conçu pour traiter ce type de pathologie et malgré son ouverture qui est très ressentie, le nombre des malades est important et ne cesse d'augmenter.

Partie Bibliographique



CHAPITRE I : Généralités
Sur Le Col Utérin

I. Généralités Sur Le Col Utérin

I.1. Anatomie de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est l'appareil de la reproduction chez la femme, il produit les gamètes et soutien l'embryon en voie de développement (**Figure1**).

Il comprend :

- Organes génitaux internes : ovaires, trompes utérines, utérus et vagin.
- Organes génitaux externes : vulve et glandes mammaires. (**Dr. A. ABDALLAH**)

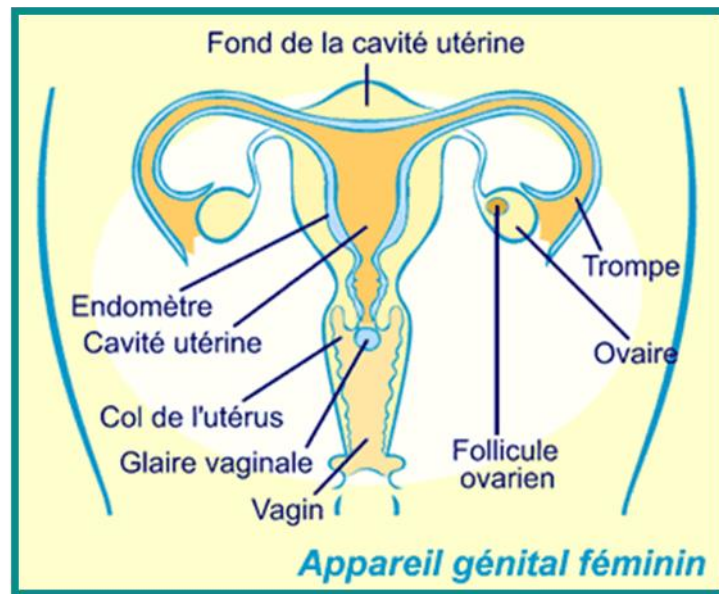


Figure 1 : Anatomie de l'appareil génital féminin (**DOCTEUR BENCHIMOL, 2014**).

I.2. Physiologie générale

L'utérus fait partie de l'appareil reproducteur féminin, avec les trompes et les ovaires, il est composé d'une partie haute (corps de l'utérus) et d'une partie basse (col de l'utérus) implanté au sommet du vagin (**Gérard, 2016**).

Bien qu'il s'agisse d'un organe interne, le vagin n'est pas stérile en raison de sa connexion avec l'extérieur ; c'est un carrefour reliant une zone stérile, (utérus) à une zone septique, la peau avec l'anus en conséquence installer une microflore d'origines intestinale et cutanée peut donc s'y (**Rosai., 1996**).

Grâce à sa muqueuse endocervicale, le col de l'utérus produit en permanence du mucus appelé glaire cervicale, ce liquide permet au col d'assurer différentes fonctions : lubrifiant du vagin, barrière anti-infectieuse et la reproduction, il fait la jonction entre le vagin et l'utérus. Il se compose de deux parties distinctes qui sont :

- L'endocol ou canal endocervical dans sa partie haut.

- L'exocol dans sa partie basse, visible à l'œil nu lors d'un examen gynécologique et Une zone de transformation fait la jonction
- Entre ces deux parties (**Figure2**) (INC., 2017).

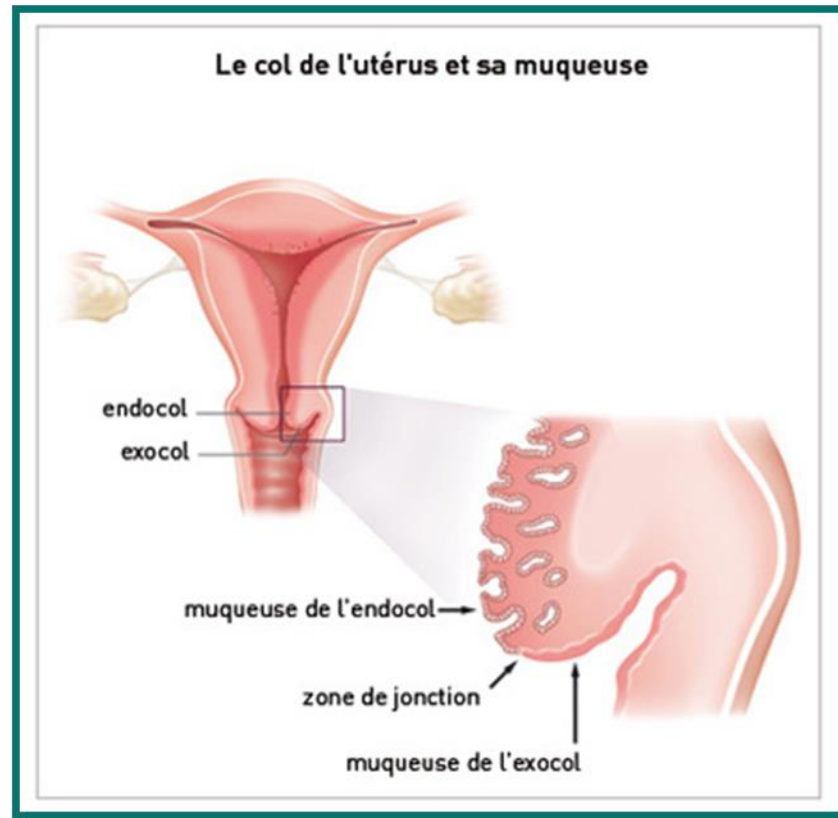


Figure 2 : Schémas de col de l'utérus et sa muqueuse (INC., 2017).

I.3. Anatomie du col de l'utérus

L'utérus est un organe en forme de poire avec une paroi musculaire épaisse (Figure2), d'une longueur de 7cm, d'une largeur de 4cm pour l'extrémité supérieure et d'une profondeur de 2,5cm (Mariko, 2008).

Il est situé entre la vessie et le rectum et au-dessus du vagin. En position normale, il est antéversé et antéfléchi. Cet organe est composé d'une portion dilatée, le corps, dont la partie la plus haute forme le fond utérin, et d'une partie cylindrique (l'isthme) en continuité avec le col utérin, qui s'ouvre dans le vagin. Il reçoit latéralement les deux trompes de Fallope (OMS, 2009).

L'utérus est destiné à recevoir l'œuf fécondé, à en assurer la fixation (nidation) puis le développement au cours de la gestation et enfin à réaliser l'expulsion du nouveau-né au cours de l'accouchement (Grignon, 1996).

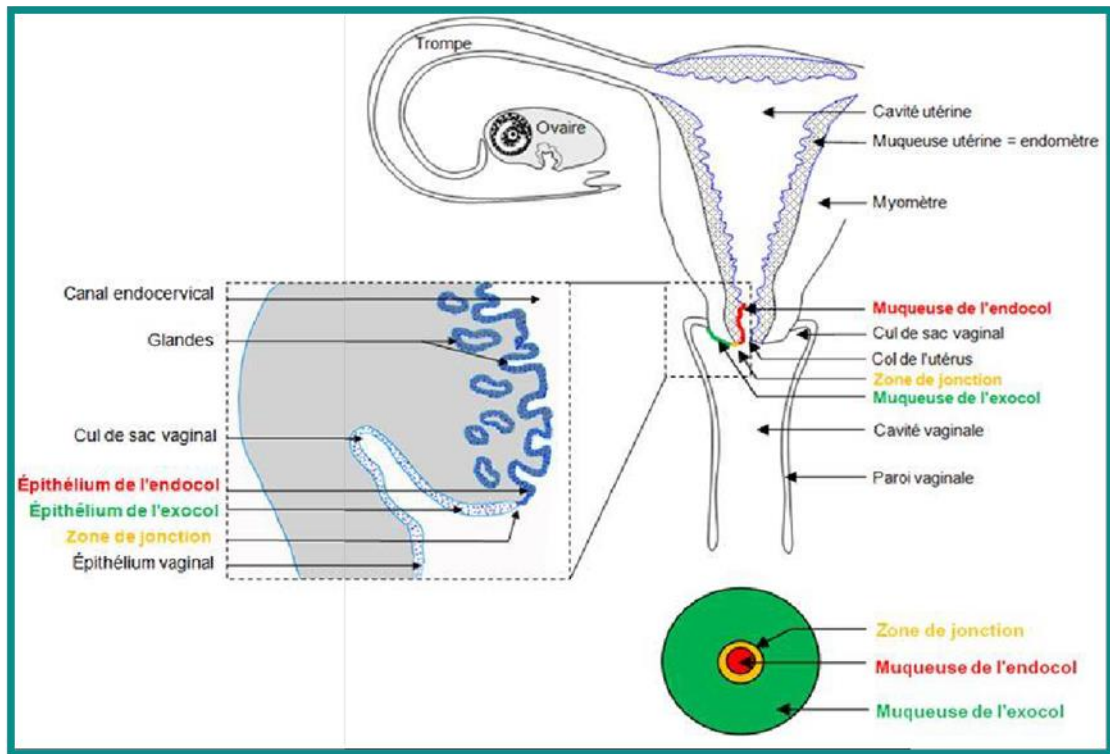


Figure 3 : Anatomie du col de l'utérus (Beaudin, 2015).

I.4. Histologie d'un col normal.

L'exocol et l'endocol sont deux parties caractérisées par des structures cellulaires différentes. Le contact entre ces deux dernières est appelé la jonction squamo-cylindrique ou pavimento-cylindrique (Figure 4) (Lansac et al., 2002).

I.4.1 Exocol

C'est la portion la plus facilement visible, il est recouvert par un épithélium en continuité de celui du vagin. Comme l'épithélium pavimenteux du vagin, l'épithélium de l'exocol est pavimenteux stratifié appelé épithélium malpighien non kératinisant de couleur rose constitué de plusieurs couches de cellules, riche en glycogène durant la période de maturité sexuelle (Benhamou, 2011).

I.4.2 Endocol

C'est la portion la moins visible, tapissé par un épithélium cylindrique glandulaire muco-sécrétant de couleur rouge constitué d'une seule couche de cellules. L'épithélium de l'endocol est plissé en cryptes ressemblant faussement à des glandes. Dans certaines conditions pathologiques, ces éléments se multiplient et présentent une différenciation malpighienne à l'origine des épithéliums métaplastiques (Benmansour, 2017 ; Gueouatri, 2014).



Figure 4 : Histologie du col de l'utérus (Beaudin *et al.*, 2014).

I.5. Cytologie du col de l'utérus

Les cellules rencontrées dans les prélèvements cervico-vaginaux peuvent provenir du vagin, de l'exocol et de l'endocol (exceptionnellement de l'endomètre). Elles appartiennent à deux grands types d'épithélium ; l'épithélium pavimenteux stratifié (non kératinisé) et, l'épithélium cylindrique simple (endocervical) (Maillet *et al.*, 1991).

I.5.1 Cellules malpighiennes :

Elles sont divisées en quatre types ; superficielles, intermédiaires, et parabasales, et la couche basale est la plus profonde de l'épithélium.

I.5.1.1. Cellules malpighiennes superficielles :

Sont de grands éléments cellulaires desquament surtout sous forme des cellules polygonales isolées par rupture des desmosomes ; le noyau est petit, central, très dense et pycnotique. Le cytoplasme est transparent, éosinophile. (Gompel *et Koss*, 1996) (Figure 5).

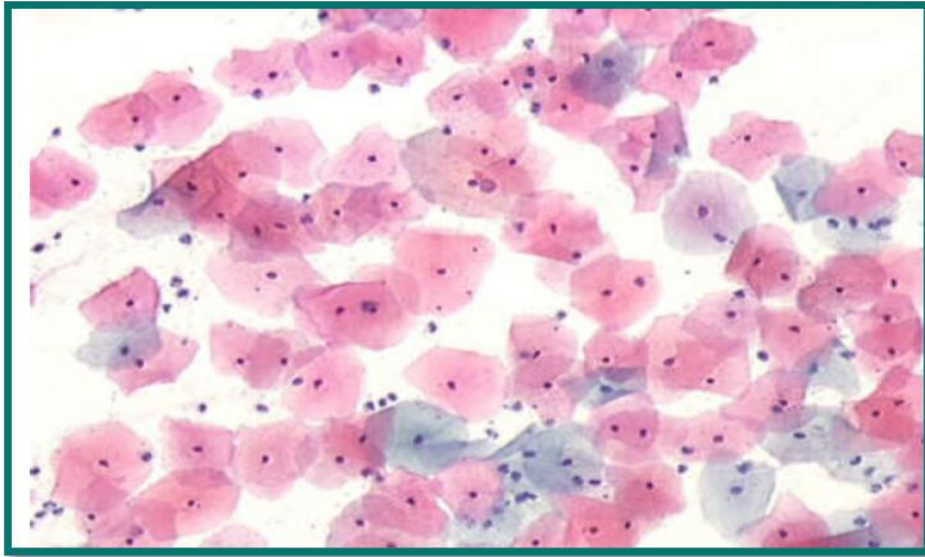


Figure 5 : Amas des cellules superficielles. Coloration de Papa (Obj. 20)
(*Nkegoumet et al., 2001*)

I.5.1.2. Cellules malpighiennes intermédiaires

Généralement ont une forme elliptique ; le noyau vésiculaire, arrondi ou ovalaire, avec une chromatine finement granuleuse. Le cytoplasme est cyanophile, contient souvent une ou plusieurs petites vacuoles. La desquamation se fait de façon isolée ou en placard. Elles n'ont pas de signification clinique tant que leurs noyaux restent de taille et de forme normale. Le phénomène de cytololyse touche essentiellement les cellules intermédiaires ; il est le résultat de la digestion du glycogène par les lactobacilles. Les frottis se caractérisent par la présence de nombreux noyaux nus et de débris cellulaires (**Figure 6**) (*Nkegoum et al., 2001*).

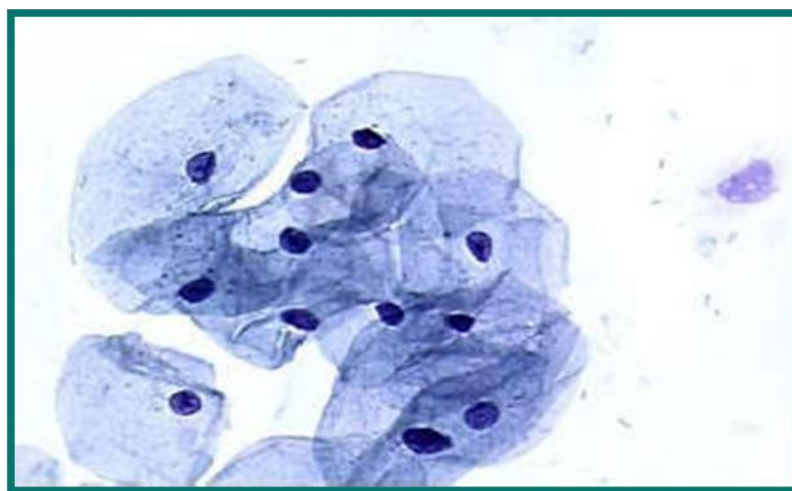


Figure 6 : Amas des cellules intermédiaires (Coloration de papanicolaou) (*Atlas,2004*)

I.5.1.3. Cellules malpighiennes parabasales

Le noyau occupe la plus grande partie de la cellule, lorsque les cellules parabasales desquament spontanément de l'épithélium, elles sont souvent isolées et ont un aspect arrondi. Par contre, lorsqu'elles sont délogées de l'épithélium par grattage, la persistance des ponts intercellulaires donne au cytoplasme un aspect étiré, et la desquamation se fait en placards. Le noyau vésiculaire, identique à celui des cellules intermédiaires.

Le cytoplasme cyanophile à des contours bien marqués. Les cellules parabasales peuvent être les éléments dominants dans les frottis de femmes ménopausées ou après ovariectomie, et chez les femmes jeunes, atteintes de lésions infectieuses ou traumatiques qui ont mis à nu les couches profondes de l'épithélium, elles proviennent également de plages de métaplasie de la zone de transition squamo-cylindrique (**Figure 7**) (**Gompel et Koss, 1996**).

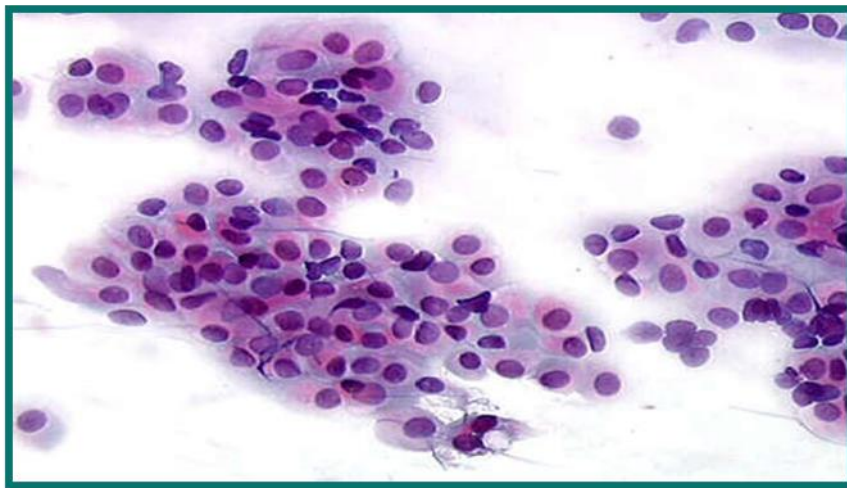


Figure 7 : Atrophie ménopausique avec plages de cellules parabasales ou basales - Coloration de Papanicolaou (obj. 20x) (*Atlas, 2004*)

I.5.1.4. Cellules basales

Provenant de la couche la plus profonde de l'épithélium, se retrouvent très rarement car il faut un grattage total de la muqueuse pour les observer (**Boulanger et al ,2007**).

I.5.2 Cellules métaplastiques malpighiennes

En général de type parabasal ; elles sont isolées ou en placards, les noyaux sont ronds ou ovales et central (**Figure8**). Certaines cellules ont un aspect irrégulier ou allongé, provoqué par l'étirement du cytoplasme au niveau des ponts intercellulaires (**Nkegoum et al., 2001**).

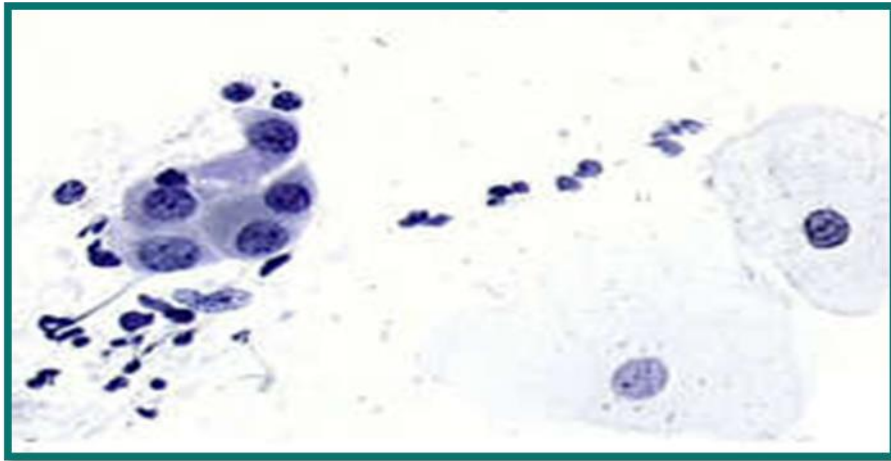


Figure 8: Amasdes cellules métaphasique. Coloration de Papanicolaou (*Atlas,2004*)

I.5.3 Cellules cylindriques endocervicales

La muqueuse endométriale cette muqueuse est bordée en surface par un épithélium cylindrique unistratifié, l'aspect de ces cellules varie selon la nature du prélèvement.

Dans les frottis cervico – vaginaux ; les cellules endométriales se rencontrent surtout du 1er au 10^{ème} jour du cycle ; après cette date et après la ménopause leur présence est pathologique. Ces cellules sont soit isolées ou en placards, elles sont de petite taille à noyau arrondi, à chromatine finement granuleuse. Le cytoplasme est cyanophile, avec pour certaines cellules la présence d'une bordure ciliée (**Figure 9**) (*Bouhadef,2016*).

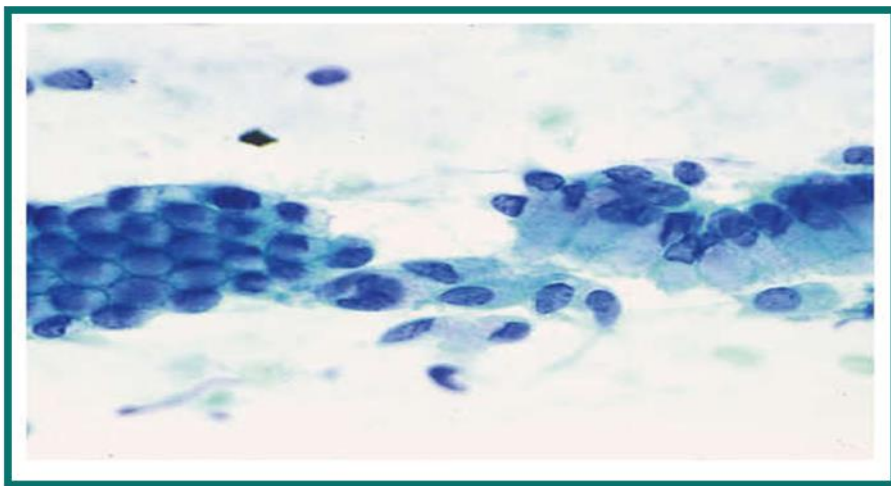


Figure 9 : Cellules endocervicales de l'endocolen nid d'abeille. Coloration de Papanicolaou (*Atlas, 2004*)

I.5.4 Cellules accompagnant les cellules épithéliales

I.5.4.1. Macrophage (ou histiocytes)

Sont des cellules mobiles, de taille et de forme variées. Elle fait partie du système immunitaire. Elles ont la propriété d'ingérer des particules et notamment des bactéries. Ces cellules se rencontrent dans certains états inflammatoires et irritatives chroniques, et surtout dans les frottis atrophiques de la ménopause profonde où elles montrent un cytoplasme chargé de débris cellulaires (**Figure 10**) (Nkegoum et al., 2001).

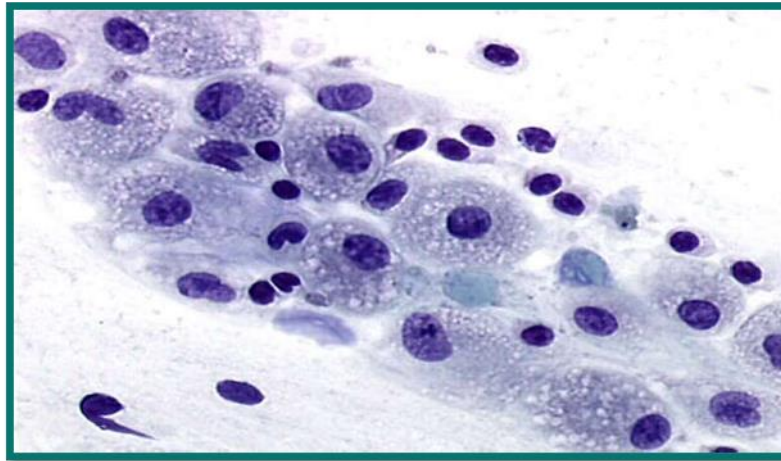


Figure 10 : Macrophage observe en Frottis conventionnel-coloration de Papanicolaou (Atlas, 2004)

I.5.4.2. Leucocytes

Sont représentés par des polynucléaires et des lymphocytes. Les polynucléaires éosinophiles sont rares, on les observe surtout dans les infections parasitaires (**Figure 11**) (Gompel et Koss, 1996).

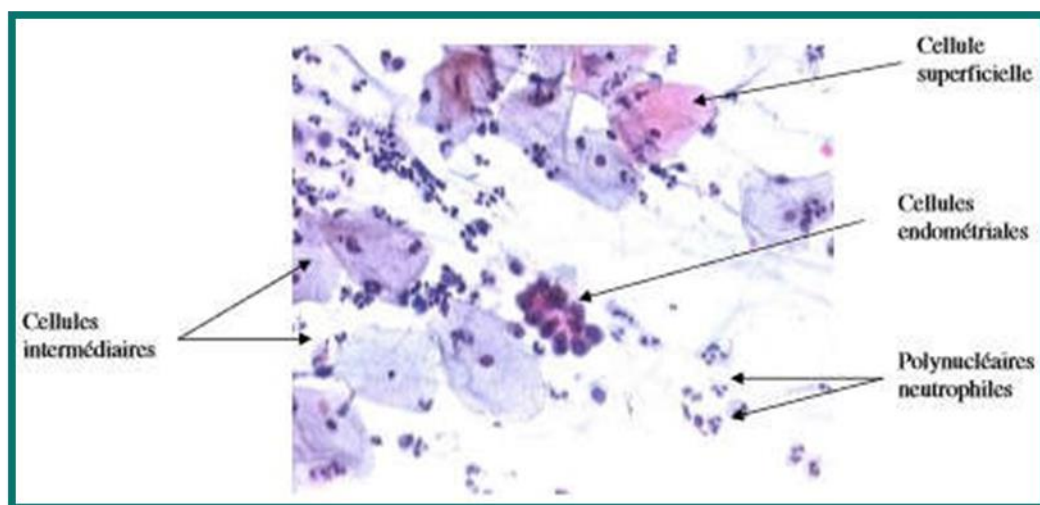


Figure 11 : Polynucléaires neutrophiles- coloration de Papanicolaou (Nkegoum et al., 2001)

I.5.4.3. Hématies

Normalement présentes dans la phase menstruelle, les hématies sont retrouvées en plus ou moins grand nombre, dans des situations pathologiques (Infections ; érosions et ectropions muqueux ; tumeurs génitales ; états post radiothérapie ...) (**Figure 12**) (**Bouhadef.,2016**).

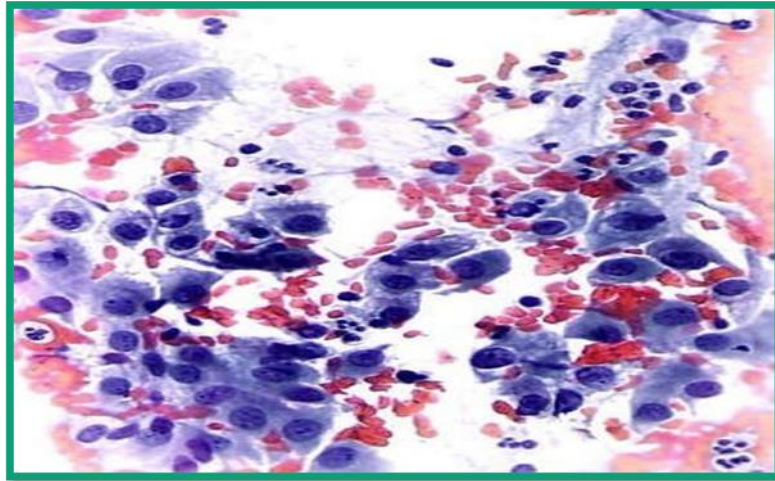


Figure 12 : Hématies. Coloration de Papanicolaou (**Atlas- 2014**)

I.6. Flore vaginale

La flore vaginale féminine est particulièrement importante par sa dimension, sa diversité, son évolution en fonction de l'âge et son rôle. Elle joue un rôle majeur dans la protection de la muqueuse vis-à-vis de l'infection et l'équilibre physiologique de l'appareil génital féminin. Cette flore est sous la dépendance de l'imprégnation oestrogénique ce qui rend compte de ses variations. (**Bergogne-Bérézin.2007**).

La flore vaginale normale, ou flore de döderlein, est un milieu en constante évolution. Qui peut subir des modifications importantes physiologiques sous l'influence de nombreux facteurs tels que : âge, imprégnation hormonale, activité sexuelle, contraception, conditions hygiéniques. Présente dès les premiers jours de vie de la petite fille, elle reste pauvre jusqu'à la puberté ; puis les œstrogènes vont induire la sécrétion de glycogène, substrat favori des Lactobacilles qui s'y développent dès lors (Leblanc., 2009). Chez la femme ménopausée, la flore de döderlein, n'est plus valable (**Bergogne-Bérézin., 2007**).

La flore vaginale normale est principalement composée de Lactobacilles. (**Émile., 2009**) au moins 8 espèces, le pouvoir acidifiant de ces derniers est à l'origine d'un pH vaginal entre 3,8 et 4,5 et permet ainsi d'écarter toute multiplication de la plupart des agents pathogènes (**Figure 13**) (**Leblanc., 2009**).

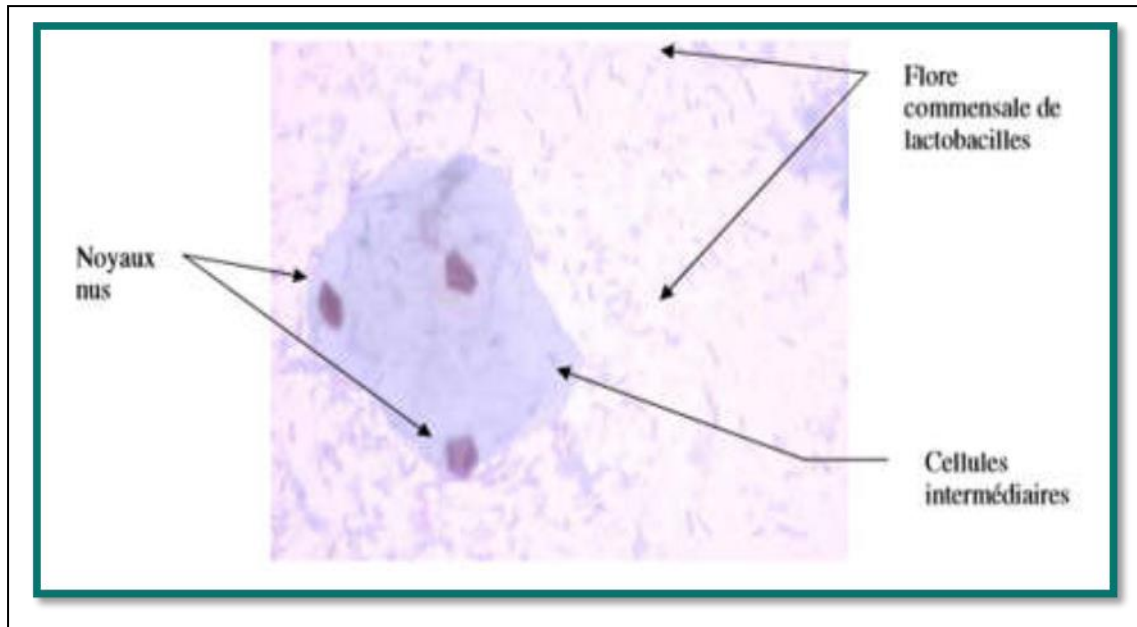


Figure 13 : Flore de Döderlein (Lactobacilles)-coloration de Papanicolaou (Nkegoum et al., 2001)

D'autres espèces sont présentes à des taux très variables parmi lesquelles les *Corynébactéries*, les *Staphylocoques*, les *Entérocoques*, et certains *Anaérobies* stricts (Cocci à Gram positif, *Bactéroïdes*, *Prevotella*...) (Faucher., 1997).

Les *Mycoplasmes* sont également présents à l'état commensal, (Judlin., 2003, Bébéar., et al 2009). On peut trouveres *Streptocoques*, des *Entérobactéries* mais en proportions infimes et occasionnelles (Bertholom., 2012).

I.7. Facteurs de déséquilibre de la flore vaginale

L'harmonie de la cohabitation entre la muqueuse vaginale et sa flore et entre les différentes espèces qui la constituent se révèle fragile. Lorsque la quantité de Lactobacilles se réduit, les germes pathogènes peuvent se multiplier (**Linhares et al., 2010**). Par conséquent, le vagin perd beaucoup de sa capacité d'auto-nettoyage et les défenses naturelles (**Jaisamrarn et al., 2013**). Une rupture de cet équilibre peut être un facteur qui induit des infections (**Maggi et al., 2000**). Les causes de déséquilibre sont multiples :

- ❖ Hormonales dans les cas de troubles de la sécrétion glycolytique lors d'une grossesse, d'alcalinisation du milieu vaginal lors des périodes de menstruation, de la prise de contraceptifs oraux et de la ménopause.
- ❖ Physiques dues à certaines habitudes sexuelles, une mauvaise hygiène intime, l'utilisation de spermicides, de diaphragmes, de dispositifs intra-utérins.
- ❖ Pathologiques dans le cas de patientes diabétiques ou immunodéficientes.
- ❖ Iatrogènes induites par des traitements aux antibiotiques à large spectre d'action, par la prise d'ovules, l'utilisation d'antiseptiques, la radiothérapie et des interventions chirurgicales (**Barbes et Boris., 1999**).



CHAPITRE II : Le cancer
du col de l'utérus

II. Cancer du col de l'utérus

II.1. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus

Environ 570 000 cas de cancer du col de l'utérus et 311 000 décès dus à la maladie sont survenus en 2018. Le cancer du col de l'utérus était le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes, se classant après le cancer du sein (2.1 millions de cas), le cancer colorectal (0.8 millions) et le cancer du poumon (0.7 millions). L'incidence normalisée selon l'âge du cancer du col de l'utérus était de 13.1 pour 100 000 femmes dans le monde et variait considérablement d'un pays à l'autre, avec des taux allant de moins de 2 à 75 pour 100 000 femmes. Le cancer du col de l'utérus était la principale cause de décès lié au cancer chez les femmes d'Afrique orientale, occidentale, moyenne et australe. L'incidence la plus élevée a été estimée à Eswatini, avec environ 6.5% des femmes développant le cancer du col de l'utérus avant l'âge 75 ans. Ensemble, la Chine et l'Inde ont contribué à plus d'un tiers de la charge cervicale mondiale, avec 106 000 cas en Chine et 97 000 cas en Inde, 48 000 décès en Chine et 60 000 décès en Inde. À l'échelle mondiale, l'âge moyen au diagnostic du cancer du col de l'utérus était de 53 ans, allant de 44 ans (Vanuatu) à 68 ans (Singapour). L'âge moyen mondial à la mort du cancer du col de l'utérus était de 59 ans, allant de 45 ans (Vanuatu) à 76 ans (Martinique). Le cancer du col de l'utérus se classe parmi les trois premiers cancers touchant les femmes de moins de 45 ans dans 146 (79 %) de 185 pays évalués.

En Algérie, 5 millions de femmes algériennes appelées à effectuer un frottis. En Algérie, le cancer du col de l'utérus représente 10,5 % des cancers féminins et occupe la 2e place des cancers qui touchent les femmes, après celui du sein. Considéré comme une cause majeure de décès par cancer chez les femmes dans notre pays, ce cancer est associé à une infection génitale par un papillomavirus humain, infection virale, la plus fréquente des voies génitales.

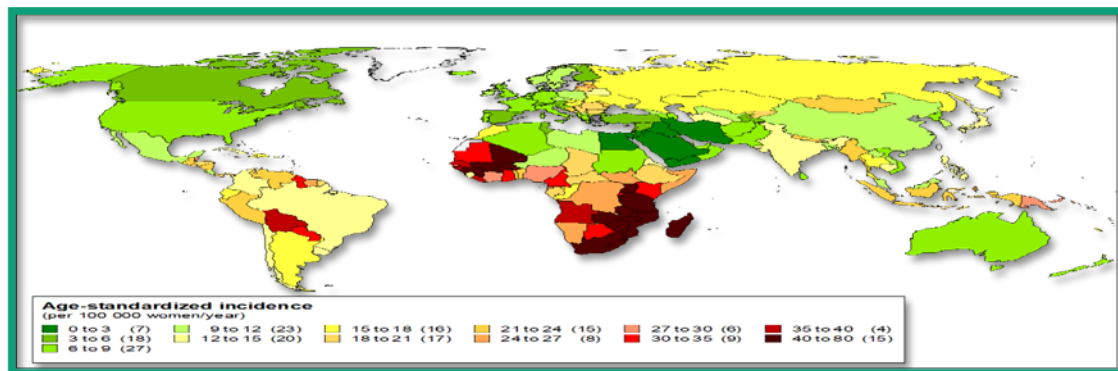


Figure 14 : Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus standardisée sur l'âge 2018 (OMS)

II.2. Définition du cancer du col de l'utérus

Le cancer est un terme générique pour définir des néoplasmes malins qui apparaissent, en partie, lors du dérèglement du cycle cellulaire et de la suppression de l'apoptose (OMS, 2006).

Le cancer du col de l'utérus s'appelle en terminologie médicale « *épithélioma* », « *oma* » pour signaler une forme de cancer (Bouhadeh *et al.*, 2006).

Ce cancer viro-induit débute dans la zone de transition lorsque des cellules de la muqueuse cervicale dégèrent en cellules malignes. Il se développe, sans signe d'alerte et en grande majorité se sont :

- ❖ **Les Carcinomes épidermoïdes** : se développent à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol, il rassemble 80 à 90% des cancers du col de l'utérus (Cava *et al.*, 1988).
- ❖ **Les adénocarcinomes** : prennent naissance dans les cellules glandulaires avec 10% à 20% des cancers (Cava *et al.*, 1988).

II.3. Histoire du cancer du col utérin

Le cancer du col utérin se développe très lentement, sur une quinzaine d'années. Les lésions précancéreuses de cette pathologie débutent généralement à la jonction entre les muqueuses malpighiennes et glandulaires du col de l'utérus (Dupont, 2008). C'est un site privilégié d'infection par les HPV. L'HPV infecte les cellules basales de l'épithélium malpighien, le plus souvent à travers un micro traumatisme (Pierre *et al.*, 2004).

Les cellules cervicales saines si infectées prennent un aspect particulier : le noyau s'entoure d'un halo clair aux contours irréguliers, correspondant à une zone de nécrose du cytoplasme. On leur donne alors le nom de Koilocytes. Cet effet cyto-pathologique est spécifique de l'infection à HPV (Baba et Catoi, 2007).

Au niveau histologique, la progression se traduit par la perte de la différenciation cellulaire, donnant l'aspect d'un néoplasie cervical intraépithélial (CIN) (figure 15). Cette dernière évolue de CIN 1 vers CIN 3, puis vers le cancer infiltrant. Une proportion de 10 à 15% des CIN 1 non traitées passeront au stade CIN 2-3, tandis que les autres régresseront spontanément dans les deux années suivant le diagnostic initial. Le risque d'évolution d'un CIN 1 vers un CIN 3 ou une lésion plus grave a été évalué à 1% par an, tandis que le risque de progression d'un CIN 2 vers les stades plus sévères serait de 16% en 2 ans à 25% en 5 ans (Moscicki *et al.*, 2012).

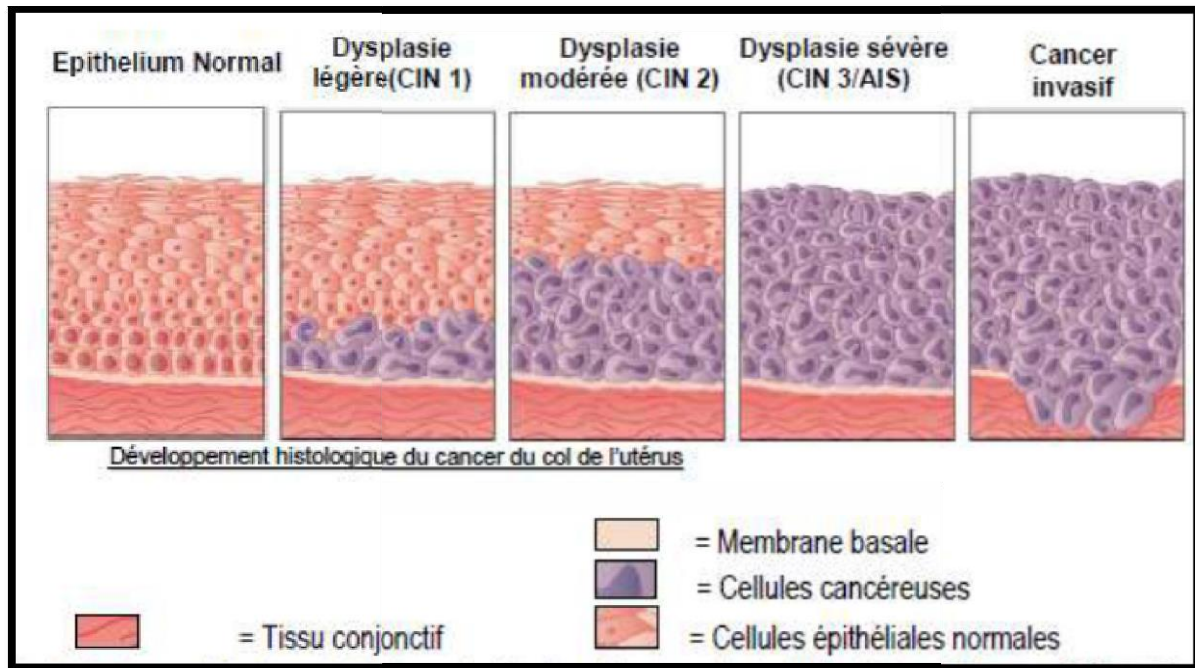


Figure15 : Développement histologique du cancer du col (**Pisaneschi,2009**).

II.4. Les facteurs de risque

L'insuffisance de suivi gynécologique (Pap ou frottis cervico-utérin [FCU]), est considérée comme un véritable facteur de risque. Par ailleurs, le HPV a été décrit comme étant le facteur étiopatho-génique nécessaire mais non suffisant pour l'apparition du cancer du col (**Nyitray et al., 2013**).

De nombreuses études ont suggéré que plusieurs agents synergiques avec le HPV peuvent être à l'origine de l'apparition de ce cancer :

II.4.1 Age

La majorité des infections à HPV et en particulier les HPV à haut risque oncogène sont transitoires avant 35 ans (**Munoz et al., 2003**). 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 (**Monsonogo, 2007 ; Dalstein et al., 2003**).

II.4.2 Contraception hormonal

Pour ces femmes utilisant l'hormonothérapie contraceptive, le risque augmente avec la durée d'utilisation et diminue après l'arrêt du contraceptif (**Luhna et al., 2013**). Le risque semble être multiplié par 2,42 dès lors qu'elles utilisent une telle contraception pendant au moins 10 ans (**Yoo et al., 2013**).

II.4.3 Le tabac

Le tabagisme passif majore de 2 fois le risque de développement de cancer du col, probablement en raison des dommages génétiques occasionnés au sein des cellules de l'épithélium cervical. Le risque diminue mais reste néanmoins présent chez les anciennes fumeuses (Zeng et al., 2012). Il diminue la réponse immunitaire au niveau du col de l'utérus (Giuliano et al., 2002), facilitant la persistance.

II.4.4 Multiparité

Le risque de développement de carcinomes épidermoïdes du col utérin augmente chez les patientes multipares au-delà de 7 grossesses menées à terme (Munoz et al., 2006).

De même, le jeune âge lors d'une première grossesse est un facteur de risque (Hinkula et al., 2004).

II.4.5 Comportement sexuel

La précocité du premier rapport, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, un grand nombre de partenaires sexuels, les rapports réguliers avec un partenaire ayant des antécédents d'infections sexuellement transmissibles, sont autant de facteurs de risque d'infection à HPV (Drolet et al., 2013).

II.4.6 Immunodépression

Les femmes immunodéprimées sont plus susceptibles à l'infection à HPV, que ce soit en raison d'un traitement immunosuppresseur ou en raison de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) (Frisch et al., 2000). Dans ces cas, l'évolution du cancer invasif du col utérin est plus rapide (Denny et al., 2012).

II.4.7 Facteurs nutritionnels

Une carence en vitamines B6, B12 et en folates, ainsi qu'un déficit en vitamine A favoriserait aussi le développement des lésions intra-épithéliales (Rouquille, 2009).

II.4.8 Cofacteurs viraux

Il a été démontré que la coïnfection par plusieurs types d'HPV ou par d'autres virus sexuellement transmissibles tels que l'Herpès Simplex Virus 2, l'Epstein-Barr virus (EBV) ou encore Chlamydiae trachomatis favorise le développement du cancer du col de l'utérus (Koskela et al., 2000).

II.5. Classification

Au terme de ce bilan, la tumeur est classée selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO 2009) qui repose sur les caractéristiques du cancer lui-même et sur la présence ou non d'un envahissement local, régional ou à distance (**figure 16, figure 17**).

Schématiquement, on distingue 4 stades : Classification clinique des cancers du col utérin selon la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO).

Stade I = Tumeur limitée au col :

- ❖ Stade IA = Cancer micro-invasif non visible macroscopiquement diagnostiqué à l'examen histologique (microscope), c'est-à-dire avec une profondeur d'invasion sous la basale inférieure à 5 mm.
 - IA1 : envahissement du chorion de 3 mm ou moins, largeur de 7 mm ou moins
 - IA2 : envahissement du chorion supérieur à 3 mm et < 5 mm, largeur de 7 mm ou moins.
- ❖ Stade IB = Cancer invasif visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle du IA2.
 - IB1 : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal
 - IB2 : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal

Stade II = Tumeur dépassant le col sans atteindre de la paroi pelvienne ni le 1/3 inférieur du vagin,

- ❖ Stade IIA : extension vaginale sans atteinte des paramètres
 - IIA1 : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal
 - IIA2 : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal
- ❖ Stade IIB : extension vaginale avec atteinte d'au moins un des paramètres

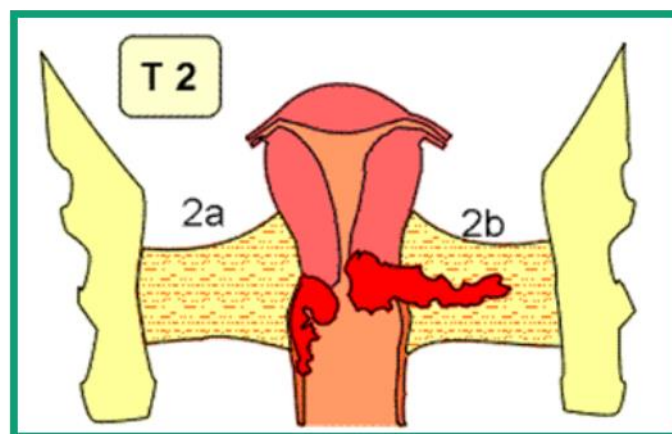


Figure 16 : Stade T2 du cancer du col

Stade III = Tumeur étendue à la paroi pelvienne, au 1/3 inférieure du vagin ou comprimant l'uretère (responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet)

- ❖ Stade IIIA : cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes.
- ❖ Stade IIIB : cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet.

Stade IV = Tumeur étendue aux organes de voisinage, invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne

- ❖ Stade IVA : extension à la muqueuse de la vésicale et/ou à la muqueuse rectale.
- ❖ Stade IVB : métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres).

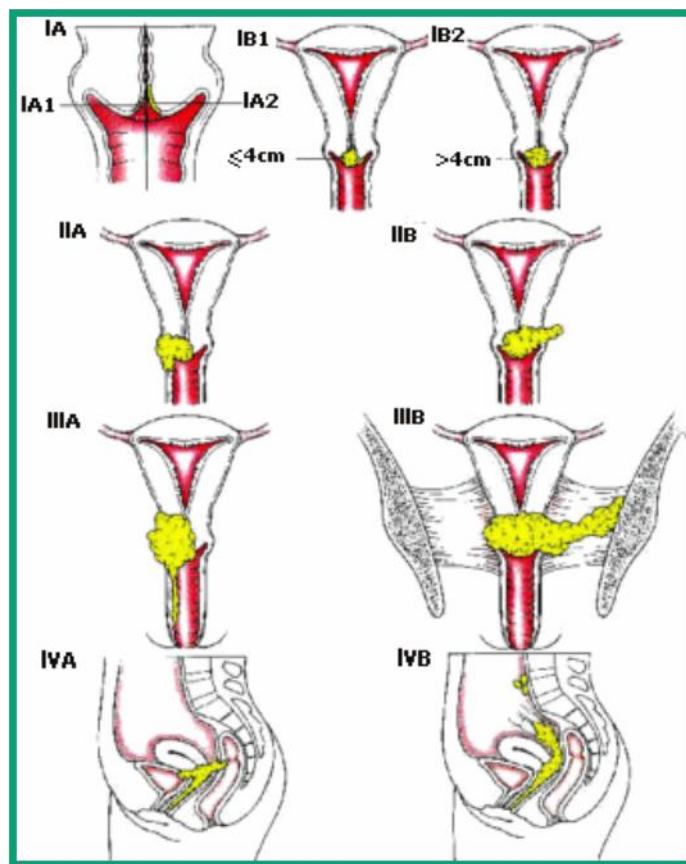


Figure 17 : classification FIGO.

II.6. Symptômes

Les cancers du col de l'utérus sont généralement asymptomatiques et sont découverts, le plus souvent, suite à un dépistage habituel par FCU. Cependant, ils peuvent parfois entraîner des symptômes qui pousseront la patiente à consulter.

Ces symptômes peuvent être :

- ❖ Une métrorragie (un saignement génital) provoquée, survenant après une relation sexuelle.
- ❖ Une métrorragie spontanée, survenant en dehors de la période des règles,
- ❖ Une dyspareunie (douleur lors des rapports sexuels).
- ❖ Et dans les formes plus avancées, on peut observer des douleurs, une difficulté à uriner ou de faux besoins d'aller à la selle (**Isautier, 2012**).

II.7. Le Diagnostic

II.7.1 Cytologie

Le dépistage du cancer du col à un stade préclinique est possible par l'examen microscopique d'un frottis de cellules prélevées au niveau du col utérin. Relativement peu coûteux et presque toujours couronné de succès (**Baldauf et al., 2002**).

La politique de dépistage par l'étude cytologique d'un frottis cervico-utérin réalisé à intervalles réguliers au cours de la vie des femmes a permis une considérable diminution de l'incidence des cancers invasifs depuis les années 1950.

Ensuite, une technique en couche mince, ou frottis en milieu liquide, a été développée. Cette dernière permet une observation avec étalement en couche mince et l'élimination d'une grande partie des cellules inflammatoires, de la nécrose et des hématies (**Riethmuller et al., 2006**).

II.7.2 Colposcopie

La colposcopie est un examen complémentaire, réalisé en deuxième intention devant un frottis cervical pathologique ou en cas d'infection d'HPV persistante. Elle est indispensable pour faire la biopsie, préciser la topographie des lésions et définir les limites et la situation de la zone de transformation du col (**Chavergne et al., 1995**).

II.7.3 Histologie

La biopsie cervicale c'est le prélèvement d'un fragment de tissu cervical à l'aide d'une pince à biopsie sous contrôle d'un examen coloscopique sur les zones paraissant les plus pathologiques. Celle-ci est orientée par la colposcopie qui a été réalisée à la suite d'un frottis anormal (**Tornesello et al., 2006**).

II.7.4 Les tests HPV

C'est l'essor de la biologie moléculaire qui a révolutionné le diagnostic virologique des infections à HPV car l'isolement viral en culture cellulaire est très difficile et il n'existe pas de tests sérologiques commercialisés. La biologie moléculaire a en effet permis de comprendre l'implication des différents génotypes de HPV dans leurs diverses manifestations cliniques ce qui a permis de les classer en HPV cutanés ou muqueux, à haut risque ou à bas risque oncogène.

Les différents tests développés peuvent être répartis en techniques de dépistage, qui reposent sur la détection de plusieurs HPV HR sans distinction de génotype et en techniques de génotypage, qui permettent la détection spécifique de différents types d'HPV. La détection des HPV est intéressante pour les pathologies à risque d'évolution maligne. La détection du virus dans ce contexte semble d'autant plus intéressante que le dépistage actuel, basé uniquement sur le frottis a montré ses limites notamment en termes de sensibilité. La détection de l'ADN viral s'avère supérieure sur ce point (**Brink et al., 2006 ; Cuzick et al., 2006**).

Des études ont été menées pour démontrer la fiabilité de ces tests sur d'autres types de prélèvements notamment les auto prélèvements vaginaux ou encore les urines dans le but d'étendre la couverture de dépistage.

II.8. Traitement du cancer du col de l'utérus

Les différents types de traitements visent les lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres, ils reposent sur l'ablation ou la destruction des lésions ou les tumeurs et réduire leur risque de récurrence et ralentir le développement de la tumeur ou des métastases (**Nadège, 2017**).

II.8.1 Cryothérapie

Cette technique à recours à la congélation pour détruire les lésions de tissu cervical susceptibles d'évoluer vers un cancer et elle est utilisée pour traiter les lésions précancéreuses. Cette méthode consiste à appliquer un disque de métal glacé sur le col et à congeler sa surface au moyen de neige carbonique (CO₂) ou l'azote liquide (NO₂). Il y a risque d'inconfort et de douleur avec ce traitement. Une fois l'intervention terminée, de légers saignements vaginaux et des pertes aqueuses sont constatés (**OMS, 2007**).

II.8.2 Vaporisation laser

La vaporisation laser consiste à projeter un faisceau de lumière intense sur les lésions précancéreuses (de degré faible ou intermédiaires dont les bords sont facilement visibles).

Afin de les détruire, l'intervention se déroule souvent dans les cliniques où l'on pratique des chirurgies de jour. Elle provoque des saignements légers et écoulements durant la période suivant l'intervention. Cette méthode présente l'inconvénient de ne pas permettre d'analyse puisque le tissu est détruit (**Hefler et al., 2008**).

II.8.3 Chirurgie

Elle consiste le plus souvent en l'ablation de l'utérus, de certains tissus et organes voisins et des ganglions lymphatiques. L'enjeu est de retirer la totalité de la tumeur et de limiter le risque de récurrence (**Lecuru et al., 2011**). Il y a deux types différents de la chirurgie :

- ❖ La chirurgie conservatrice ou tranchélectomie consiste à retirer uniquement le col utérin et aussi parfois la partie supérieure du vagin, les paramètres, et les ganglions lymphatiques tranchés élargies (**Morice et al., 2007**). Cette intervention peut permettre de traiter certaines tumeurs limitées au col utérin dont la taille ne dépasse pas 2 cm tout en préservant l'utérus.
- ❖ La chirurgie radicale la plus fréquemment réalisée est la colpo-hystérectomie élargie, il s'agit d'une intervention étendue aux paramètres et au tiers supérieur du vagin, le plus souvent, les ovaires doivent également être retirés. Elle est proposée pour traiter les tumeurs limitées au col utérin dont la taille est inférieure à 4 cm (**Wieland et al., 1997**).
- ❖ L'hystérectomie élargie a pour objectif d'éviter la propagation des cellules cancéreuses aux ganglions lymphatiques et de réduire le risque de récurrence locale. Elle est proposée pour traiter des tumeurs de petite taille limitées au col de l'utérus (**Goffard, 2012**).

II.8.4 Radiothérapie

Cette méthode joue un rôle central dans le traitement de la plupart des cancers invasifs du col, utilisée principalement pour traiter les tumeurs bourgeonnantes et dans les cas où on constate une atteinte importante des ganglions lymphatiques. Elle consiste à irradier ces tumeurs à très haute énergie, et repose sur deux techniques, la curiethérapie et la télé thérapie (**Maingon et al., 2005, OMS, 2007**).

La curiethérapie (radiothérapie interne) consiste à l'insertion des sources radioactives (iridium ou du césium) dans une cavité naturelle du corps (le vagin ou le col utérin) au contact de la lésion à traiter et la télé thérapie ou radiothérapie externe qui utilise un appareil appelé accélérateur linéaire de particules permettant de produire des rayons et de les diriger à travers la peau vers la tumeur et certains tissus voisins. Elle est souvent utilisée pour traiter les cancers du col utérin (**Cao et al., 2015**).

II.8.5 Chimiothérapie

La chimiothérapie n'est pas utilisée comme traitement de première ligne du cancer du col utérin, mais elle est généralement combinée avec la chirurgie ou la radiothérapie pour traiter les tumeurs bourgeonnantes **(OMS, 2007)**.

II.8.6 Radio-chimiothérapie concomitante

Cette méthode associe une radiothérapie externe, une chimiothérapie, et une curiethérapie avant le traitement. Une recherche est effectuée pour déterminer si les ganglions, en particulier ceux de la région lompo-aortique, sont envahis par des cellules cancéreuses pour déterminer précisément la région à irradier.

C'est le traitement de référence pour les stades dits localement avancés, consiste en une radio-Chimiothérapie concomitante pour traiter des tumeurs limitées au col utérin dont la taille est supérieure à 4 cm ou qui se sont propagées au-delà du col utérin et ont atteint les structures et les organes voisins situés dans le pelvis **(Morice, 2008)**.

II.9. Prévention (Vaccins anti-HPV)

Les vaccins anti-HPV prophylactiques constituent une prévention primaire contre la majorité des maladies associées au papillomavirus humain. Le virus, non cultivable, est produit par génie génétique. La protéine L1 de la capsid est une protéine majeure du virus spécifique d'un génotype donné. Elle est produite sur levure ou baculovirus puis, par autoassemblage de 5 x L1, forme un capsomère L1 qui génère lui-même les VLPs (Virus Like Particles). Le vaccin est donc non oncogène, non infectieux et spécifique de génotype. La vaccination engendre la production par la patiente d'anticorps sériques anti-L1, puis la neutralisation virale au niveau du col de l'utérus **(Schiller et Davies, 2004)**.

Il existe deux types de vaccins prophylactiques : un quadrivalent et un bivalent qui sont recommandés pour la prévention du cancer du col utérin chez les jeunes filles âgées de 14 ans et en rattrapage jusqu'à 23 ans. Gardasil® (Sanofi, Lyon France) est un vaccin quadrivalent contre les génotypes d'HPV 6, 11, 16 et 18 produits dans des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) (Jing Li et al., 2010) et Cervarix® (Glaxo Smithkline, Rixensart, Belgique) est un vaccin bivalent contre les HPV16 et 18 produits dans des cellules d'insecte (*Trichoplusia ni*) **(CSHP, 2007 ; Monsonogo et al., 2013)**.

Les deux vaccins ont montré une efficacité supérieure à 90% avec un recul de cinq ans sur la prévention des infections persistantes **(Riethmuller et Brun, 2010)**. Cependant l'impact du vaccin sur l'incidence et la mortalité du cancer du col ne sera visible que dans 15 à 20 ans **(HCSP, 2010)**.

Le vaccin protège contre 4 souches de papillomavirus, la 16 et la 18, responsables de plus de 70 % des cancers du col de l'utérus. L'objectif est une vaccination de 70% à 80 % des jeunes filles âgées de 12 à 14 ans avant leurs premiers rapports sexuels pour réduire de 70% le risque de cancer du col de l'utérus. Le vaccin peut être proposé entre 12 et 23 ans, sous réserve que les jeunes femmes n'aient pas eu plus d'un partenaire sexuel. Sachant que trois injections sont nécessaires. Les deux rappels doivent être réalisés dans les 12 mois suivant la première injection. Ils sont généralement recommandés le second mois et le sixième mois (**Brun et Riethmuller, 2007**). Les virus du col de l'utérus sur 10, et la 6 et la 11, responsables des verrues génitales.



CHAPITRE III :

Les Papilloma Virus Humain

III. Papilloma virus Humain (HPV)

III.1. Historique

Les papillomavirus humain (du latin papilla, diminutif de papula signifiant bouton, suffixe grec *ome*, désignant le caractère tumoral). Les papillomavirus sont des virus dits ubiquitaires, car ils sont trouvés partout dans le monde et le risque d'infection est universel (**Alain, 2010**).

Ces virus sont très anciens et extrêmement stables, mais leur caractérisation fut relativement longue, car il n'existe pas de système cellulaire permettant leur propagation in vitro. Ce n'est qu'avec le développement de la biologie moléculaire dans les années 70, qu'on a pu établir leur remarquable pluralité, leur spécificité tissulaire et leur pathogénicité dépendante du génotype (**ousaid, 2010**).

En 1933, Shope et Hurst ont isolé l'ADN de CRPV (Cottontail Rabbit Papillomavirus) à partir d'une verrue de lapin, mettant en évidence le lien entre les papillomes cutanés observés chez les lapins et une infection virale. Par la suite, les papillomavirus humains (HPV) ont été découverts, à l'origine de tumeurs épithéliales bénignes ; les papillomes cutanés (verrues) et muqueux (condylomes acuminés) (**Serour, 2016**).

Durant les années 1960 à 1970, les données épidémiologiques montrent que la maladie est transmise par contact sexuel et inspirent les recherches pour identifier un agent microbien comme facteur étiologique des néoplasies cervicales. A cette époque, les données disponibles indiquaient que l'infection génitale avec le virus herpès simplex (HSV) était probablement coupable. Bien que ce virus ait montré son rôle carcinogénique in vitro et in vivo, le lien avec le cancer du col de l'utérus n'était qu'indirect (**Lancaster et Olson, 1982**).

Dans les années 1980, l'attention s'est portée progressivement vers un nouveau candidat, l'HPV, avec de solides évidences issues de la biologie moléculaire impliquant certains types de virus comme agents responsables de la transformation cellulaire (**Monsonogo, 1988**). C'est à l'équipe de Zur Hausen que revient le mérite d'avoir isolé l'HPV de type 16 associé à de nombreux cas de cancer du col de l'utérus, ce chercheur allemand est persuadé qu'un virus, le HPV, peut être à l'origine du cancer du col de l'utérus. Selon lui, c'est parce que le génome de ce virus s'intègre à celui des cellules de l'utérus que celles-ci se mettent à proliférer (**Zur Hausen, 2009**).

En 1983, il découvre enfin au sein de cellules cancéreuses de l'utérus un nouveau type de papillomavirus ; l'HPV 16. En 1984, il clone cette souche ainsi que l'HPV 18. Ces virus seraient présents dans 50 à 80% de la population mondiale, les plaçant au sommet du

classement des agents infectieux les plus transmis lors de relations sexuelles. Le risque relatif de l'association entre l'HPV et le cancer du col de l'utérus est de 2 à 3 fois plus élevé que celui d'autres facteurs de risque puissants de cancer (**Bosch et Sanjose, 2003**).

En 1995 l'IARC (International Agency for Research on Cancer) classe les HPV 16 et 18 comme des agents carcinogènes chez les humains (**Monsonogo, 2006**).

III.2. Descriptions et caractéristiques

Les HPV sont des virus de petite taille (de 45 à 55 nm de diamètre), non enveloppés, (Bernard et al., 2010) composés exclusivement de protéines virales (Maes, 2016), présentées par 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique (**Adadi, 2017**). Leur structure est représentée dans la **figure 18**.

Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin d'environ 8 000 paires de bases (**Kokotek, 2011**).

Ils se répliquent dans le noyau cellulaire et sont particulièrement résistants dans le milieu extérieur (froid, solvants organiques, détergents) (**Nicolas, 2010**).

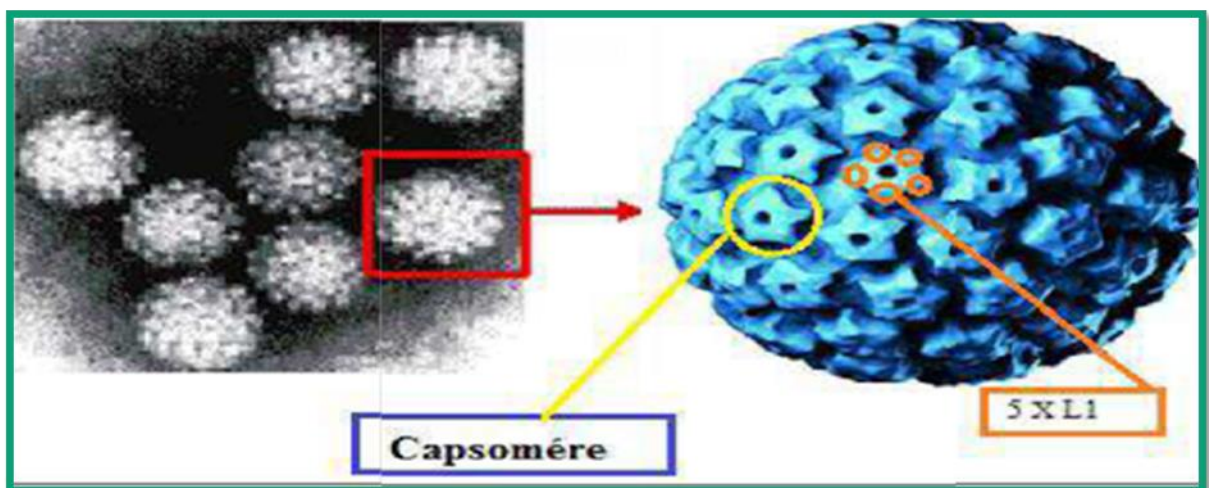


Figure 18 : Représentation d'une particule virale de HPV Modèle Atomique de la capside et modèle schématique (**Bousarghin, 2009**).

La capside des HPV (**figure 19**), 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 (**Baker et al., 1991, Buck et al., 2008, Pereira et al., 2009**).

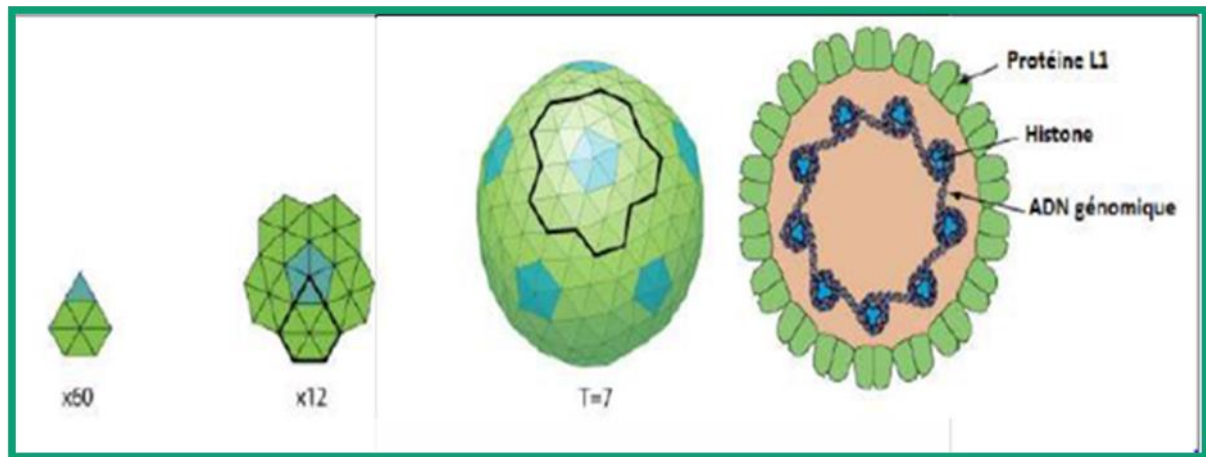


Figure 19 : Structure de la capside des papillomavirus (Modis et al., 2002).

III.3. Génome des HPV

Le génome viral est une molécule d'ADN circulaire bicaténaire d'environ 8000 paires de bases dont un seul des brins est codant. Il s'associe avec les histones cellulaires pour former des nucléosomes. Il contient 10 phases ouvertes de lecture (POL) chevauchant et qui sont transcrits en ARN polycistroniques (Mitsuishi et al., 2013).

On distingue trois régions organisées (figure 20) et (tableau01) ; La région E (Early), de E1 à E8 (d'environ 4 Kpb), la région L (Late), L1 et L2 (d'environ 3Kpb) et la région régulatrice, non codante, LCR (pour long control région) de taille comprise entre 400 et 1000 Pb (Akoro, 2014).

- ❖ **La région codante E** : code des protéines non structurales (Tawil, 2015).
- ❖ **La région codante L** : elle comporte les POL des protéines de structure L1, L2 (Tawil, 2015).

Les propriétés biologiques des protéines des papillomavirus sont représentées dans le tableau 01.

Tableau 01 : Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus (Monsenego, 2007)

Protéine	Fonction
E1	Activation de la réplication de l'ADN viral
E2	Localisation nucléaire <ul style="list-style-type: none"> ▪ Activation de la réplication de l'ADN viral en synergie avec E1 ▪ Répression de la transcription de E6 et E7
	Localisation cytoplasmique : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Induction d'apoptose, d'instabilités génomiques

E3	Pas de fonction connue
E4	Maturation des virions, facilite l'encapsidation du génome
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène : favorise la dégradation de p53 par le protéasome
E7	Protéine oncogène : favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome p105Rb
E8	Pas de fonction connue
L1	Protéine majeure de capsid
L2	Protéine majeure de capsid

❖ La région non codante LCR

Cette région renferme deux promoteurs majeurs (**figure 20**). Le promoteur précoce (p97) initie la transcription en amont du gène E6, alors que le promoteur tardif (p670) se trouve dans la région E7 et s'active durant la phase tardive du cycle viral productif.

Les trois régions du génome viral sont séparées par deux sites de polyadénylation : un site précoce AE et un site tardif AL (**Kirnbauer et al., 1992, Bishop et al., 2007, Modis et al., 2002**).

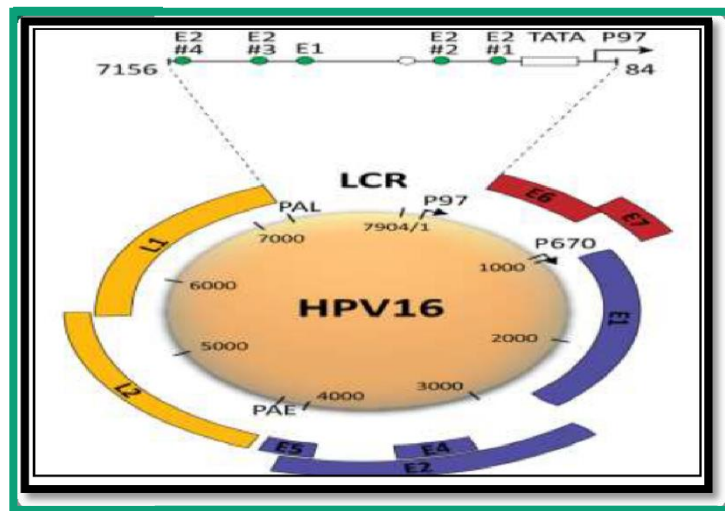


Figure 20 : Représentation schématique du génome de HPV16 circulaire montrant l'emplacement des gènes précoces (E 1-7), des gènes tardifs (L1 et L2), et de la longue région de contrôle LCR (**Baum, 2012., Clarke et al., 2012**).

III.4. Classification des HPV

Les papillomavirus ont été classés en 1962 par Melnick sous la famille des papillomaviridae qui englobe outre les papillomavirus, les polyoma virus et le virus vacuolisant du signe (SV40) sur la base de caractéristiques communes comme l'absence d'enveloppe et la présentation de la matière génomique en ADN double brin (Alvarez Orellana, 2016).

Les HPV se répartissent dans les genres : alpha-papillomavirus, beta-papillomavirus, gamma-papillomavirus, mu-papillomavirus, et nu-papillomavirus. L'appartenance au même genre est définie par une homologie de séquence L1 (Bernard et al., 2010). Il existe plusieurs manières de classer les virus :

III.4.1 Selon la séquence génomique

La classification est basée sur la comparaison de la séquence nucléotidique du gène L1, le plus conservé. Pour qu'un nouveau type d'HPV soit reconnu, il faut que le génome complet soit séquencé et que sa séquence L1 présente une divergence de plus de 10% avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement.

Les différents types des papillomavirus sont regroupés en espèces avec une homologie supérieure à 70% et les espèces (numérotées à l'aide d'un chiffre arabe) sont regroupées dans le même genre (désigné par une lettre grecque alpha à pi) si l'homologie de la séquence L1 est supérieure à 60% (figure 21) (Bernard et al., 2010).

Actuellement, sur un peu plus de 200 génotypes de papillomavirus identifiés, 118 ont été totalement séquencés, parmi lesquels 96 papillomavirus humains (HPV1 à HPV 96) et 22 papillomavirus animaux (Segondy, 2008).

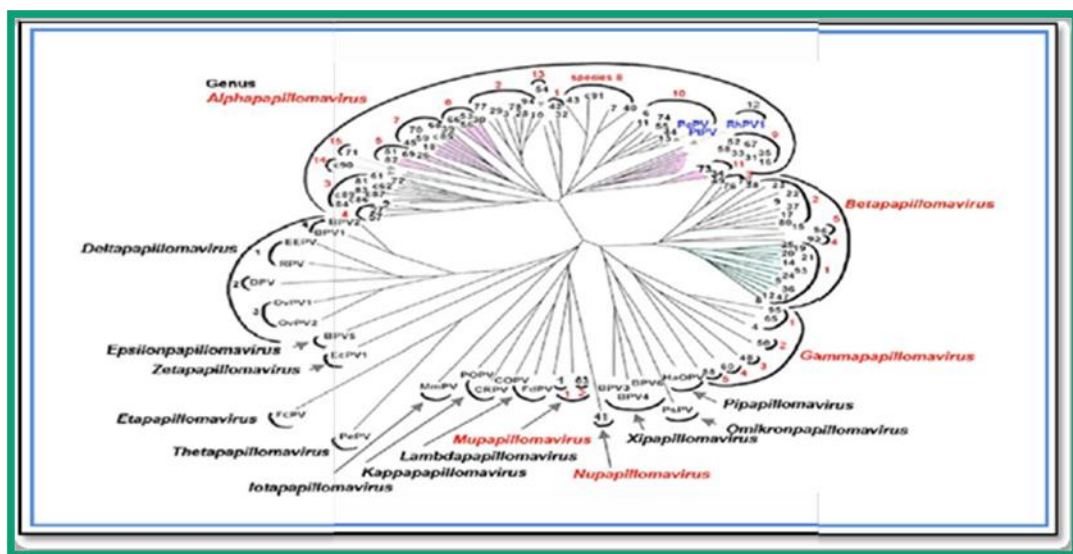


Figure 21 : Arbre phylogénétique des Papillomavirus (Villiers, 2013).

III.4.2 Selon le tropisme

On distingue habituellement les types d'HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Cette distinction n'est pas toujours absolue, certains types d'HPV n'ayant pas un tropisme strict pour la peau ou les muqueuses. Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre alpha-papillomavirus, alors que les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement au genre beta-papillomavirus et gamma-papillomavirus ainsi qu'aux genres mu-papillomavirus et nu-papillomavirus (**Bernard et al., 2010**).

Les différents types d'HPV selon leur tropisme sont représentés dans le **tableau 02**.

Tableau 02 : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme (**Villiers et al., 2004**)

Tropisme	Type
Cutané	1,2,4,5,8,9,12,14,15,17,19,20,21,22,23,25,27,36, 38, 41,47,48,49,50,57,60,63,65,75,76,80,88,92,93,95,96
Muqueux	6,11,13,16,18,26,30,31,32,33,34,35,39,42,44,45,51,52,53,54,56,58,59,61,62,66,67,68,69,70,71,72,73, 74,81,82,83,84,85,86,87,89, 90
Mixte	3, 7, 10,28,29,40,43,78,91,94

III.4.3 Selon le potentiel oncogène

Virus oncogène sont des virus ayant la propriété de rendre la cellule qu'il infecte cancéreuse (**Segondy, 2013**).

Les données épidémiologiques et cliniques cumulées depuis les années 1930 ont permis l'établissement d'un classement des HPV muqueux selon le risque de développer un cancer en deux grands groupes (**Munoz, 2006**).

HPV à haut risque muqueux

Parmi les 45 génotypes pouvant infecter la sphère ano-génitale, 18 peuvent être considérés comme à haut risque oncogène pour le col de l'utérus dont 12 de façon clairement établie (16,18,31,33,35,39,45,51,52,53,56, 58), qui sont à l'origine de lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (**Munoz, 2006**).

HPV à bas risque muqueux

Il s'agit des types 6,11,13,40,42,43,44,54,61,70,81 et 89 qui sont responsables des lésions bénignes, telles que les condylomes acuminés (lésion ayant l'aspect d'une verrue, provoquée par les types d'HPV à faible risque ; s'observe aussi dans les cas de syphilis chronique) (**Munoz et al., 2006**).

Le papillomavirus humain de type 16 (HPV16) est le plus fréquemment associé aux tumeurs du col de l'utérus (54,6 %), viennent ensuite les types 18 (15,8 %), 45 (3,7 %), 33 (4,4 %) et 31 (3,5 %) (Meijer et Munoz, 2003).

III.5. 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 (figure 22).

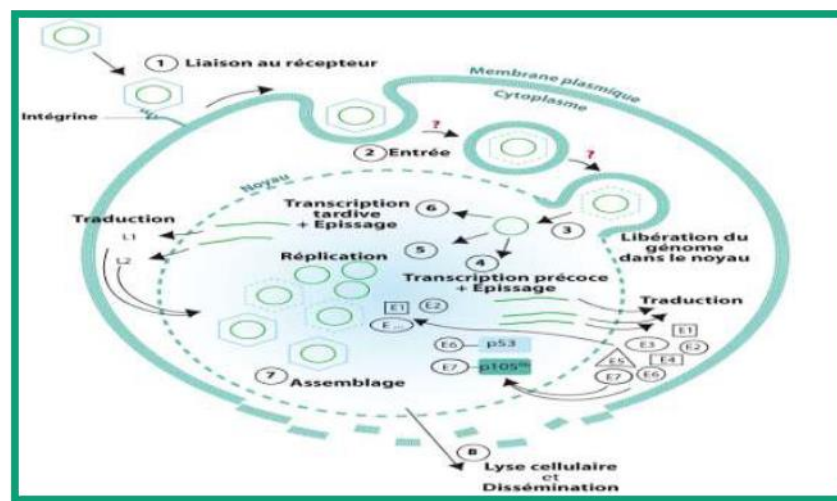


Figure 22 : Cycle viral d'HPV (Rouquouille, 2009)

Les HPV ont un tropisme dirigé essentiellement vers les épithéliums malpighiens. Au niveau du col utérin la cellule cible est représentée par la cellule germinale de la couche basale de la jonction exocol-endocol (Mougin et al., 2000). Trois principaux types d'infections peuvent être définis sur la base de l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées :

Infection latente : le virus pénètre au niveau des cellules basales sans expression des gènes dans aucune des cellules de l'épithélium ce qui fait que ce dernier apparaît sain (Beaudin et al., 2014).

Infection productive : sous l'influence de certains facteurs endogènes et exogènes, le virus se réplique sans s'intégrer au génome de la cellule infectée. C'est la phase de multiplication virale caractérisée par l'expression des gènes viraux tardifs L1 et L2 s

les cellules de permettant la production de particules virales complètes de l'épithélium et la propagation du virus. Les mécanismes du maintien de l'infection latente et du passage de l'infection latente à productive ne sont pas parfaitement élucidés à ce jour (Figure 23) (Mougin et al., 2000 ; Beaudin et al., 2014).

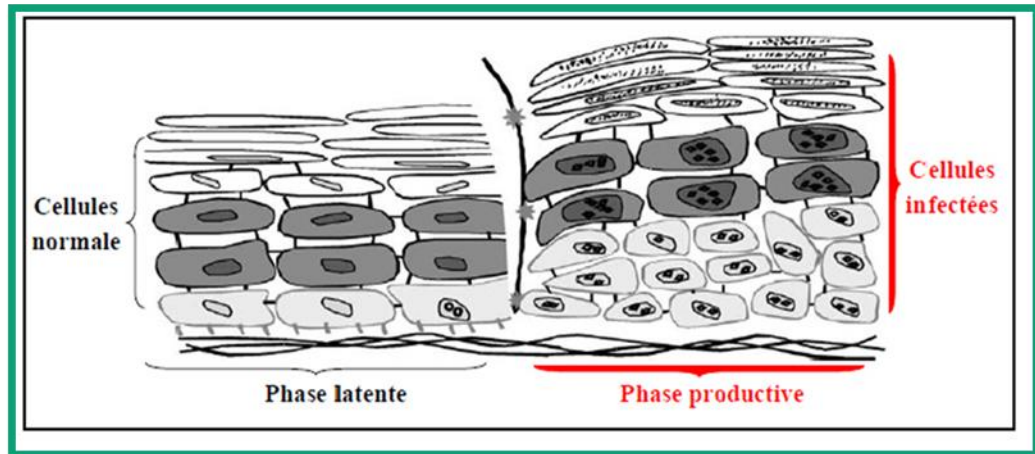


Figure 23 : le cycle de réplication virale en phase latente et productive (Monsonogo, 2006).

Intégration de l'ADN viral

Après un certain nombre de phénomènes génétiques complexes, faisant intervenir des gènes précoces et tardifs, l'ADN viral s'intègre au génome de la cellule hôte. Cette intégration est une caractéristique des HPV à haut risque où les gènes codants pour les protéines E6 et E7 sont oncogènes. Ces dernières fixent respectivement les suppresseurs de tumeurs p53 et pRb (protéine rétinoblastome) en les rendant inactifs (**Figure 24**) donc leurs interactions avec des protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, l'apoptose et la surveillance immune, sont à l'origine d'une instabilité génomique à cause de l'intégration du génome viral à celui de la cellule hôte. Ce phénomène est toujours associé à la cancérisation. Les mécanismes carcinogènes cervicaux ne sont pas univoques, parmi les femmes infectées par le HPV, 1 femme/1000 va développer la maladie (Mougin et al., 2000).

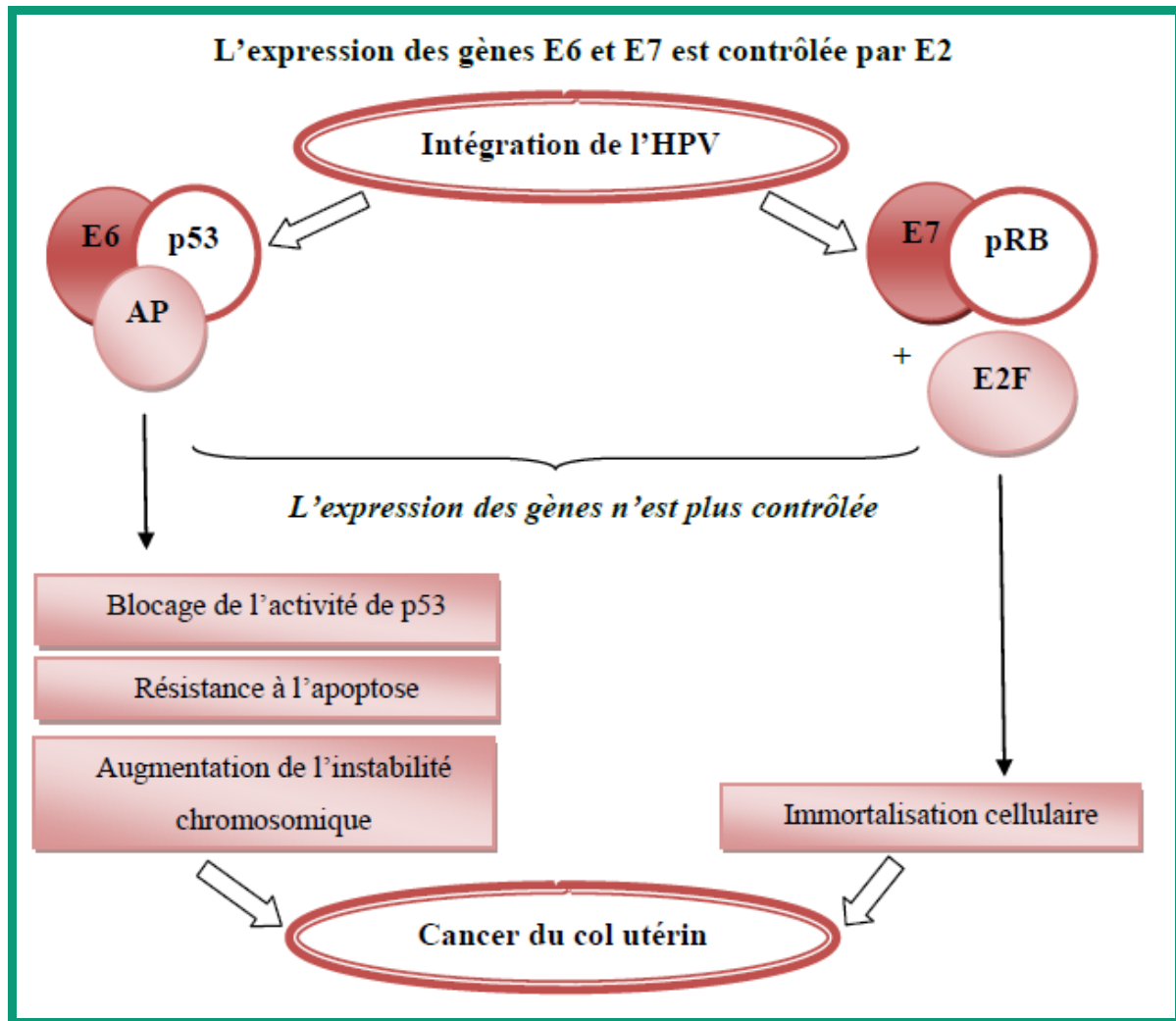


Figure 24 : Rôle des oncoprotéines E6 et E7 dans le processus de cancérisation suite à l'intégration de l'ADN viral des HPV (Mougin et al., 2000).

III.6. Transmission des VPH

La transmission des VPH se produit par contact direct avec friction de la peau ou des muqueuses. Les VPH de types cutanés peuvent aussi être transmis par contact avec une surface contaminée et par auto inoculation. Pour tous groupes d'âge, la prévalence d'infection aux VPH est beaucoup plus élevée chez les travailleuses du sexe comparativement à la population générale (Bosch, 2006).

La quarantaine de types infectant la région ano-génitale sont transmis majoritairement par contact sexuel avec pénétration vaginale ou anale. Une femme n'ayant jamais eu de relation sexuelle avec pénétration n'aura à peu près jamais de VPH au niveau du col. Par contre,

l'ADN de VPH a déjà été trouvé sur les organes sexuels externes de femmes n'ayant pas eu de relations sexuelles avec pénétration (**Handisurya, 2009**).

On estime qu'environ 80% des femmes sexuellement actives contracteront au moins une infection aux VPH entre l'âge de 20 et 79 ans. Il a été remarqué que le taux d'incidence des infections aux VPH est plus élevé chez les couples récemment formés (**Baum, 2012**).

Le risque d'acquisition d'au moins un VPH, 3 ans après les premiers rapports est de 46% (**Collins et al., 2002**). La prévalence d'infections au VPH est plus élevée chez les femmes âgées de 20 à 24 ans (**Smith, 2008**). La zone de transformation du col de l'utérus, plus exposée au moment de la puberté, pourrait rendre les jeunes femmes plus susceptibles aux infections aux VPH (**Schiffman, 2007**). Plusieurs caractéristiques comportementales sont associées à l'âge lors des premiers rapports, qui influence le nombre de partenaires et les comportements sexuels à risque. Le risque d'infection aux VPH augmente avec le nombre de partenaires. Les infections multiples aux VPH sont aussi plus fréquentes chez les jeunes femmes (**Rousseau et al., 2003**).

Le risque d'infection aux VPH au col utérin ne dépend pas uniquement du comportement sexuel de la femme, celui de l'homme joue aussi un rôle important (**Bosch, 2005**). L'usage adéquat et constant du condom permet d'offrir une protection partielle aux infections VPH. Cependant, il n'empêche pas le contact peau-à-peau avec certaines régions comme la vulve, et le risque de transmission n'est donc pas entièrement éliminé (**Underwood et al., 2010**).

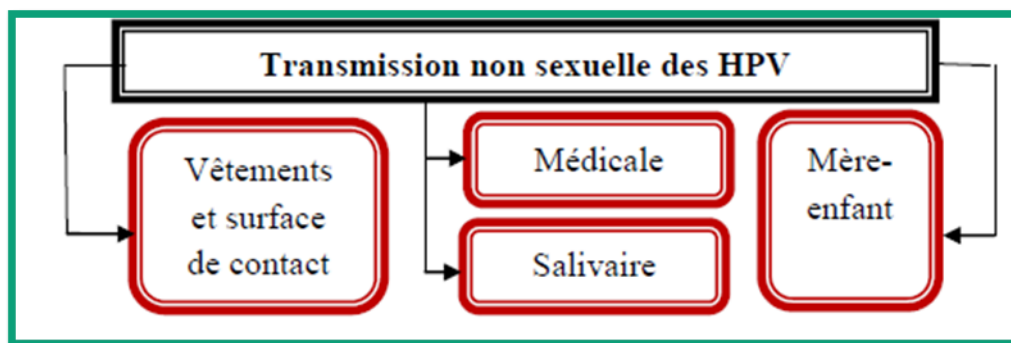


Figure 25 : Autres voies de transmission du HPV (**Underwood et al., 2010**).

III.7. Mécanisme cellulaire de transformation maligne

L'un des événements majeurs conduisant au développement tumoral est l'intégration du génome viral au sein du chromosome de la cellule hôte. Dans les cellules infectées, le génome viral peut être retrouvé soit sous forme épisomique, soit sous forme intégrée, plus stable ou un mélange des deux (Doorbar, 2005).

L'intégration virale se fait généralement au niveau des régions E1 ou E2 en aval d'E6 et E7 et conduit à une linéarisation du génome. Les oncoprotéines E6 et E7 voient alors leur stabilité et leur expression augmentées. Et peut induire une instabilité chromosomique en termes de nombre ou de structure. Cela augmente potentiellement l'accumulation des changements génétiques cellulaires ou épigénétiques. Ces altérations conduisent à l'activation des oncogènes et à la répression de gènes suppresseurs de tumeur **figure 26** (Hartley et Alexander, 2002).

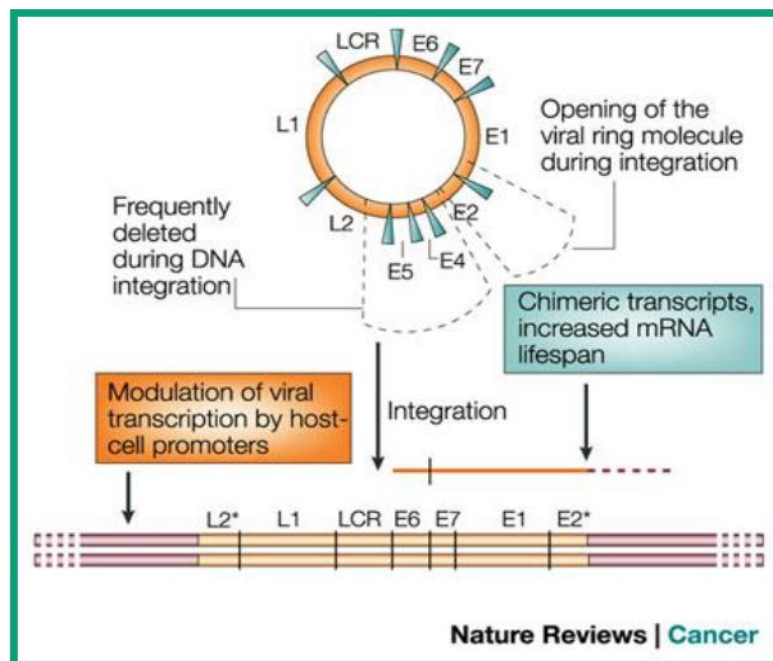


Figure 26 : intégration de génome du papillome humain (Zur Hausen, 2002).

Les sites d'intégration sont distribués au hasard dans le génome de la cellule hôte. Le mécanisme moléculaire conduisant à l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire reste peu exploré, il est détectable dans 90 % des cancers cervicaux. Il a été montré que les kératinocytes cervicaux contenant des formes intégrées d'HPV apparaissent après une diminution de l'expression d'E2 (Ziegert et al., 2003).

La population cellulaire acquiert alors la capacité de proliférer et d'être immortalisée ce qui favorise sa progression vers un phénotype malin. In vitro, l'expression d'E6 et E7d'HPV

de haut risque est capable d'induire l'immortalisation des kératinocytes primaires. (**Munger et al., 1989**).

III.8. Réponse Immunitaire

III.8.1 Réponse cellulaire

L'immunité cellulaire, via les lymphocytes T, a un rôle majeur dans la régression de l'infection à HPV et la prévention des réinfections avec un même génotype.

Dans les lésions cancéreuses, on n'observe pas ou peu de réponse cytotoxique. En revanche, la régression des lésions est associée à une réponse cytotoxique et T helper intense. Cette réponse cellulaire est dirigée contre les protéines E1, E2, E6, E7 et L2 (**Einstein et al., 2009**). La persistance et la fréquence accrues des infections à HPV HR mais également des infections bénignes chez les patients ayant des défenses immunitaires cellulaires altérées de façon physiologique (grossesse, ménopause) ou acquise (VIH, transplantation), illustrent l'importance de cette réponse cellulaire. Ainsi, on observe une co-infection VIH/HPV chez plus de 50% des patientes séropositives pour le VIH (**Leroy, 2011**).

III.8.2 Réponse humorale

La réponse humorale prévient l'infection de nouveaux sites et les réinfections grâce à la synthèse d'anticorps neutralisants. Cette réponse est peu intense, elle est dirigée essentiellement contre la protéine virale L1 mais également contre les protéines E6, E7, E2 et L2. Les anticorps synthétisés bloquent les sites de fixation du virus au niveau de la muqueuse qu'ils atteignent par transsudation ou par exsudation à partir du plasma (**Alain et al., 2010**).

Partie Expérimentale



Chapitre IV : Matériels & Méthodes

IV. Matériels et Méthodes

IV.1. Objectif du travail

Notre étude porte sur la recherche des principaux facteurs étiologiques impliqués dans la genèse des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. C'est une étude épidémiologique rétrospective concerne 258 cas de cancer du col de l'utérus suivis et traités au niveau du service radiothérapie du CAC de la wilaya de SIDI BEL ABBES.

Les dossiers ont été enregistrés durant une période de 3 ans et 4 mois allant du 1^{er} Septembre 2017 au 31 Décembre 2020. Sur les 251 cas, 7 dossiers étaient incomplets et donc exclus de l'étude.

IV.2. Le lieu

Cette étude a été réalisée au niveau de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Lutte De Cancer Moudjahid Tidjini Heddami (CAC) de SBA. L'hôpital, Il comporte plusieurs départements et services dont le département d'oncologie et de physique médicale compartimenté en plusieurs services entre autres le service de radiothérapie.

IV.3. METHODES

Dans notre étude on a utilisé les dossiers des malades pour la collecte des données où on a trouvé une fiche d'exploitation préalablement établie (Annexe I) englobant toutes les données, ce qui nous a permis de relever les paramètres suivants :

1. La distribution du nombre de cas par années ;
2. L'âge des patientes ;
3. Situation matrimoniale ;
4. Situation professionnelle
5. L'âge de mariage ;
6. Le nombre de grossesse
7. La parité ;
8. Le motif de consultation ;
9. Grade Histologique ;
10. La ménopause ;
11. Stade clinique ;
12. Les antécédents médicaux ;

Ces données ont été traitées par Excel (Microsoft Office® 2019) où on a déterminé les fréquences de chaque paramètre.



Chapitre V : Résultats & Discussion

V. Résultats et Discussion

V.1. Répartition des cas du cancer du col par années

Selon les résultats que nous avons obtenus (Tableau 03, Figure 27), la fréquence du cancer du col utérin augmente progressivement entre 2017 et 2019, avec 8% des cas en 2017, 32% en 2018 et 35% des cas a été enregistrée en 2019. Par contre une dégradation de la fréquence a été observée en 2020 (25% des cas), qui peut être dû aux conditions de confinement et les conséquences de la pandémie COVID 19 (Tableau 03, Figure27).

Tableau 03 : Répartition des cas du cancer du col par années

Année	Nombre de patientes	Fréquence
2017	19	8%
2018	80	32%
2019	87	35%
2020	65	25%
Total	251	100%

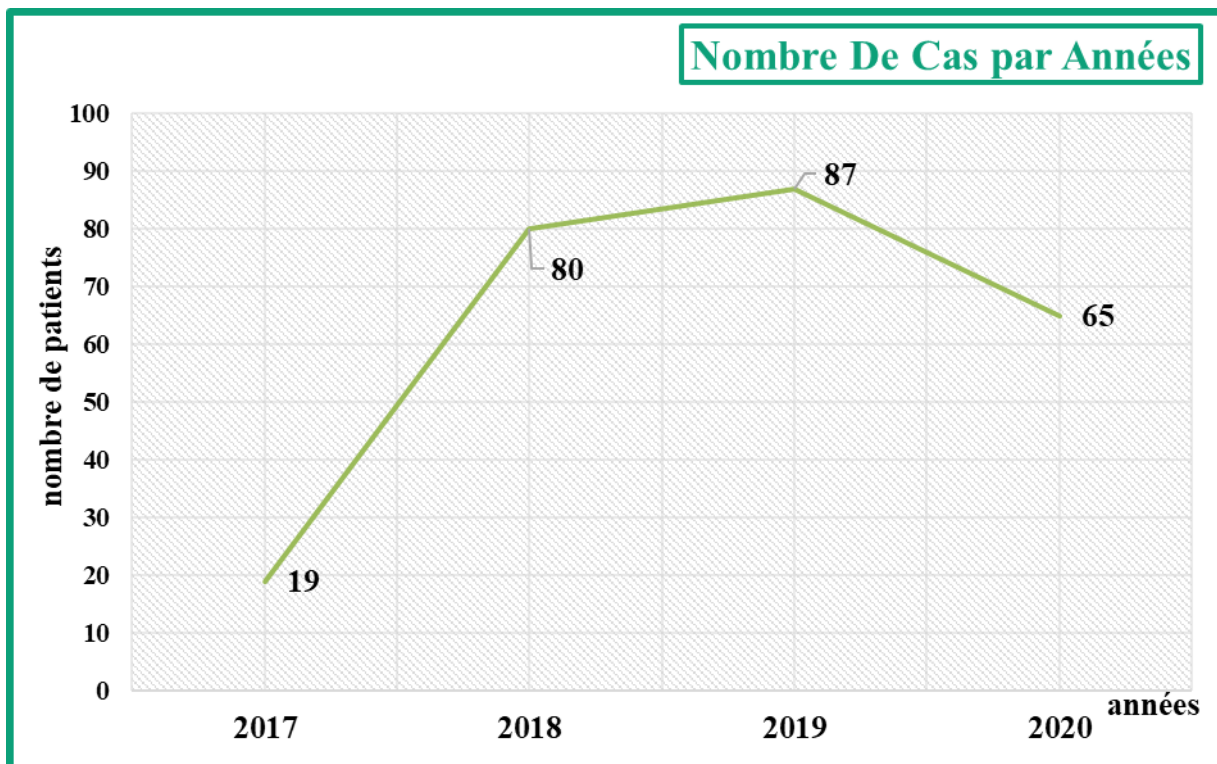


Figure 27 : Répartition des cas du cancer du col par années

V.2. Répartition des cas du cancer du col par tranche d'âge

Les résultats obtenus montrent une augmentation proportionnelle de l'incidence du cancer du col de l'utérus avec l'âge et ce à partir de 20 ans avec un Âge moyen 50 ans et extrêmes entre 20 et 80 ans et plus. Un sommet correspondant à la tranche d'âge la plus gravement touchée se situe entre [51-65] ans, ce qui représente 41% de nos séries. Au-delà de 65 ans, il y a une diminution significative de l'incidence ce qui est dû à une mortalité accrue (tableau 04, figure 28).

Tableau 04 : Distribution des cas par tranches d'âge

Age	Nombre de patientes	Fréquence
20-35	6	2%
36-50	64	26%
51-65	104	41%
66-79	62	25%
80 et plus	15	6%
Totale	251	100%

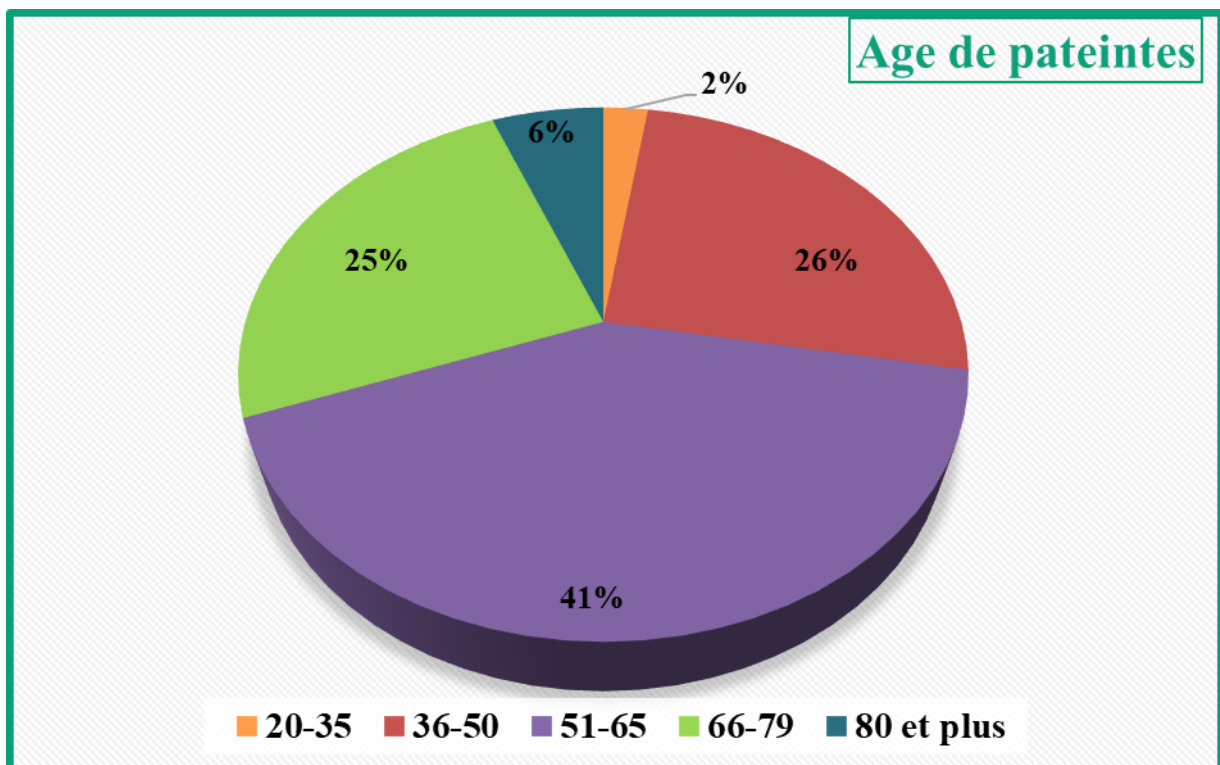


Figure 28 : Distribution des cas du cancer du col par tranches d'âge.

V.3. Répartition des cas selon le Statut matrimonial

La majorité des patientes sont mariées (70%), (12%) sont divorcées, (15%) sont veuves et 10 patientes ne sont pas mariées (célibataire) (Figure 29).

Tableau 05 : Fréquence du cancer selon le statut marital

Statu	Nombre de patientes	Fréquence
Divorcées	29	12%
Marie	175	70%
Célibataire	10	4%
Veuves	37	15%
Total	251	100%

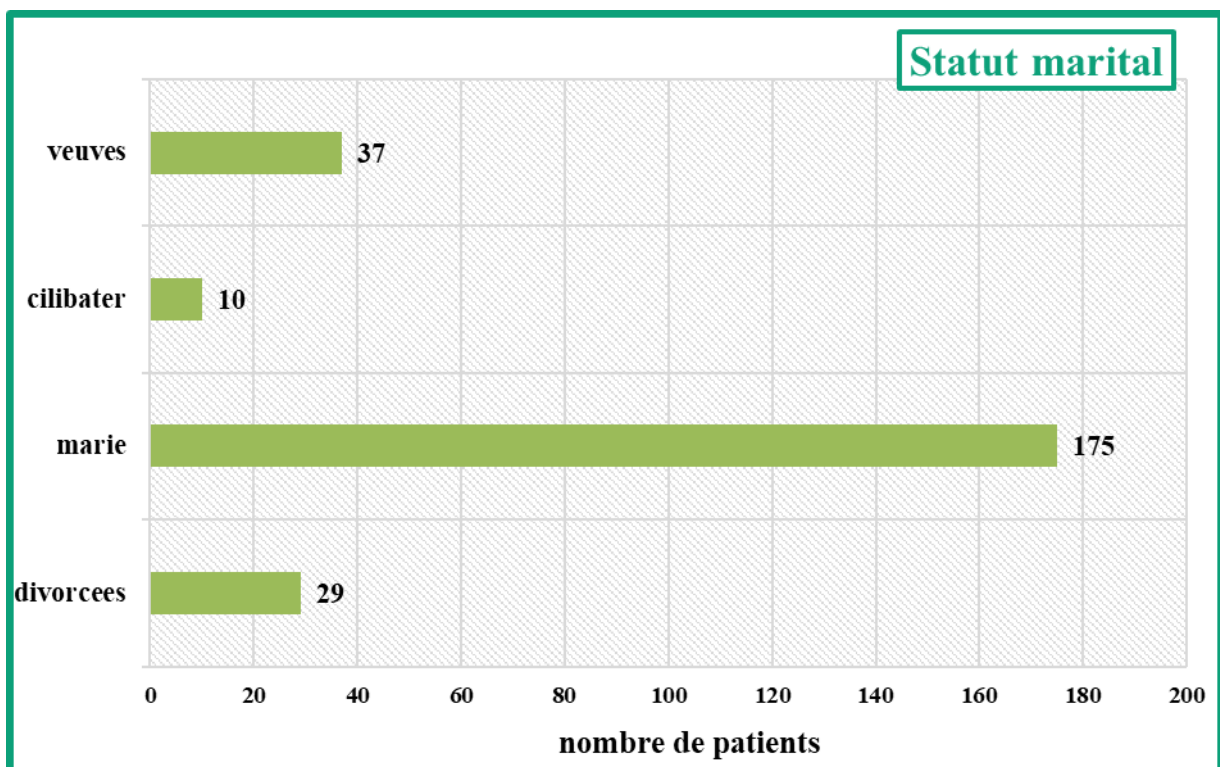


Figure 29 : Répartition des patientes selon le statut marital

V.4. Répartition des cas selon la situation professionnelle

En fonction de leur activité, nous avons classé les femmes de notre étude en groupes de salariées et de non salariées, et ceci afin de tenter d'évaluer leur situation socio-économique. Les salariées seraient économiquement mieux nanties que les autres. Mais nos résultats n'ont pas montré d'association statistiquement significative. Pourtant il est classiquement connu que le cancer du col était plus fréquent chez les femmes de bas niveau socio-économique (Nkegoum B. et al., 2001)

Tableau 06 : Répartition des patientes selon le statut professionnel

	Nombre de patientes	Fréquence
Avec Profession	140	56%
Non-Profession	74	29%
Non Précise	37	15%
Total	251	100%

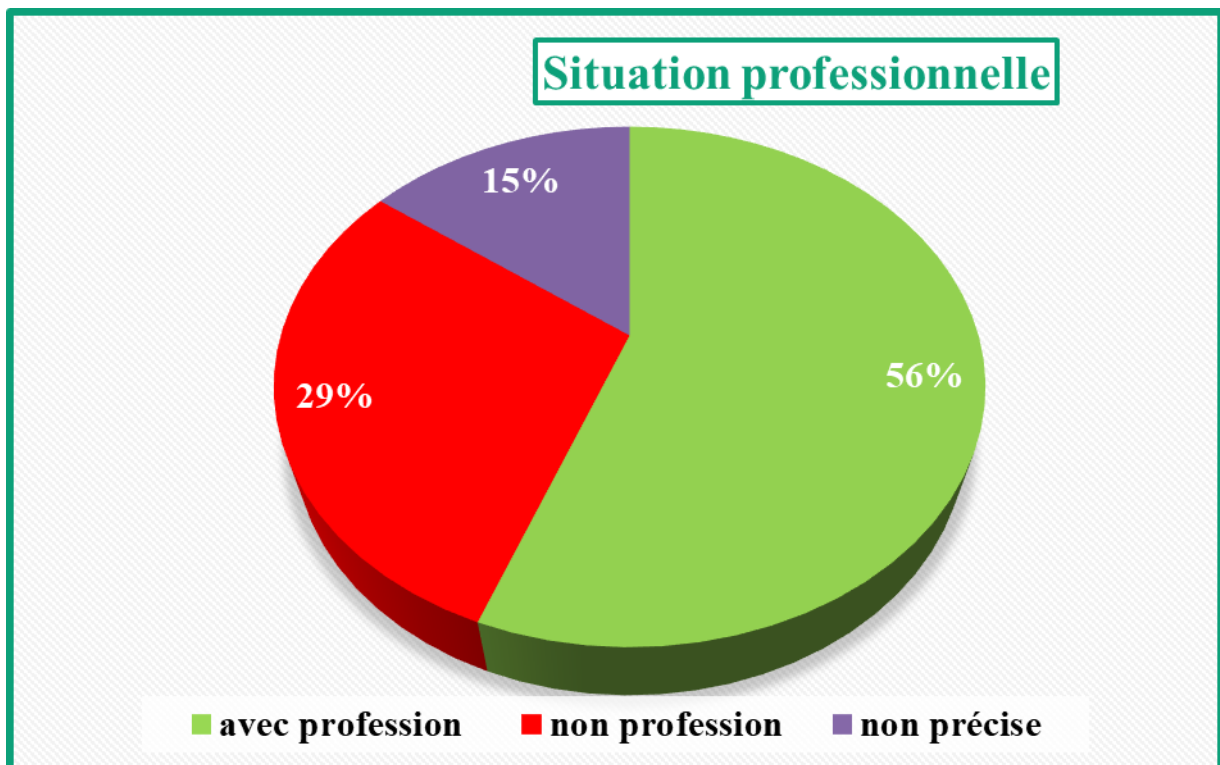


Figure 30 : Répartition des patientes selon le statut professionnel

V.5. L'âge de mariage

Dans notre étude, nos résultats montrent une nette dominance de l'âge précoce du mariage. En fait, le mariage a été enregistré avant l'âge de 20 ans en 46% des cas (**Tableau 07, Fig. 31**).

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

Ces observations conduisent à la conclusion que l'activité sexuelle précoce augmente le risque significativement accru de cancer du col de l'utérus depuis les changements se produisant dans le tissu cervical pendant la puberté qui peuvent agrandir la zone sujette aux lésions précancéreuses.

Tableau 07 : Distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage.

	Nombre de patientes	Fréquence
< 20	112	46%
20-28	60	25%
28>	21	9%
No précise	48	20%
Total	241	100%

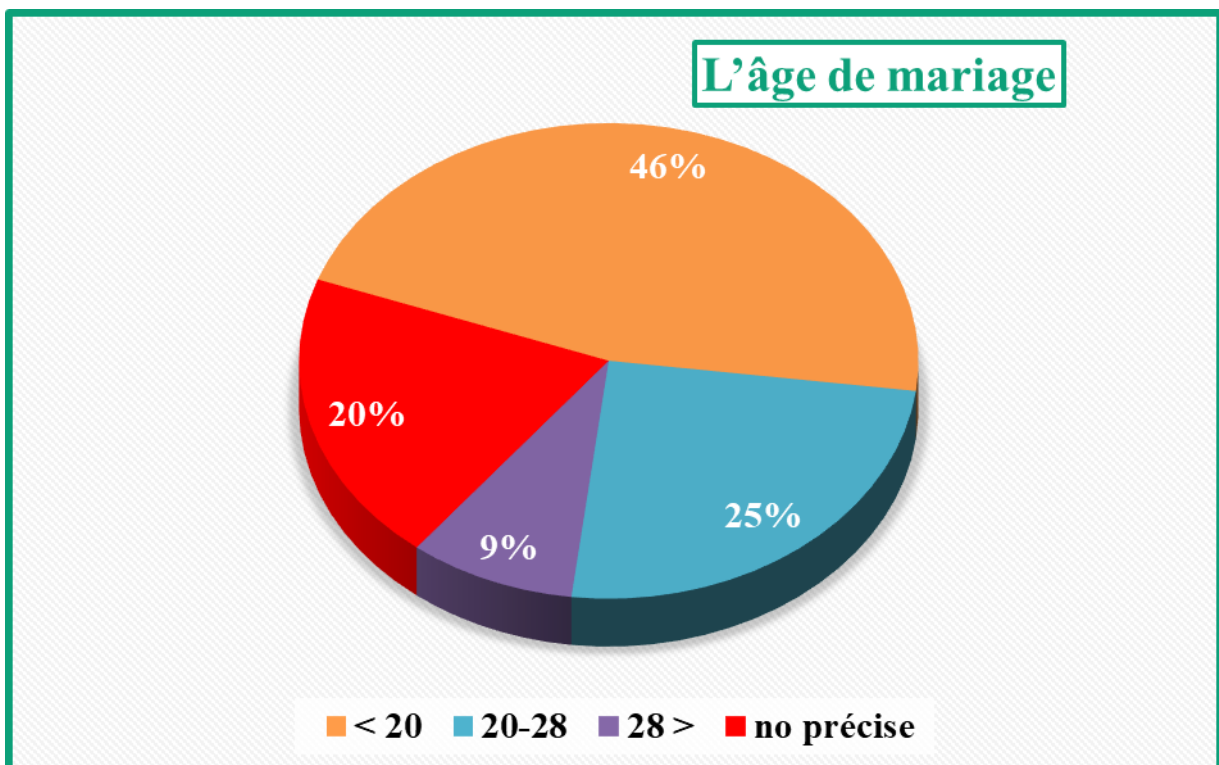


Figure 31: Répartition des patientes selon l'âge de mariage

V.6. Distribution des cas du cancer du col selon le nombre de grossesse

Nous avons remarqué une augmentation de la fréquence de cette pathologie chez les grandes multipares (parité entre 4 et 6) avec 36% des cas (**Tableau 08, Figure 32**).

Ces résultats sont en accord avec ceux décrits par (**Sahraoui et al., 2002**), leur multiparité est observée dans 48% des cas. Ces résultats nous permettent de confirmer l'importance de la parité comme facteur de risque de survenue du cancer du col de l'utérus et les femmes qui ont eu des grossesses multiples courent un risque très élevé.

Tableau 08 : La distribution de notre population d'étude selon le nombre de grossesse.

	Nombre de patientes	Fréquence
<3	61	25%
[4-6]	87	36%
Plus 6	82	34%
Non précise	11	5%
Total	241	100%

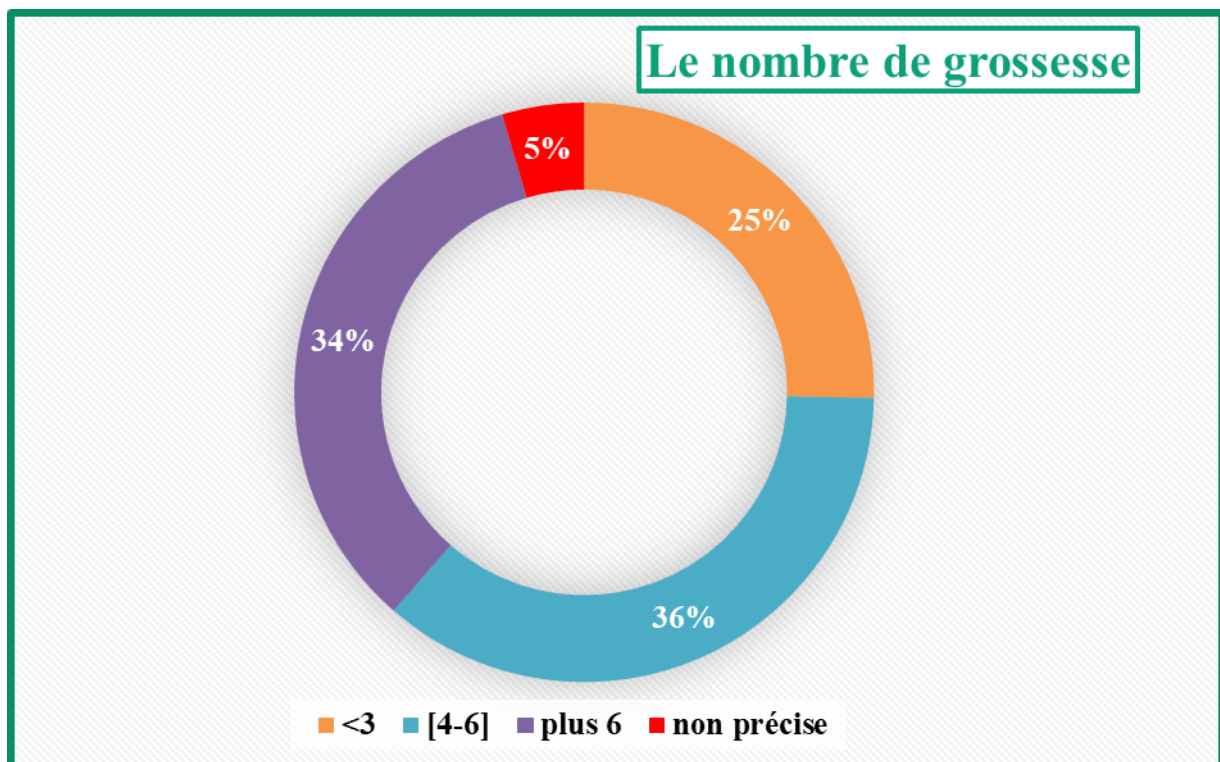


Figure 32: Répartition des patientes selon le nombre de grossesse

V.7. Répartition des cas selon la parité

La parité constitue un facteur de risque important dans le développement des lésions précancéreuses. Elle a été mentionnée chez 241 malades soit 93 %, et varie entre 0 et 16 paires.

Les multipares (4-6paires) ont constitué 42 % suivies des grandes multipares (> 7 paires) qui représentent 22 %. Les nullipares présentent un col qui n'est pas modifié suite aux grossesses ; c'est la raison pour laquelle elles représentent la minorité avec 6 % (**Figure 33**).

Tableau 09 : Répartition des malades selon la parité

	Nombre de patientes	Fréquence
Nullipare	14	6%
Primipare	22	9%
Paucipare	33	14%
Multipare	102	42%
Grand Multipare	54	22%
Non Précise	16	7%
Total	241	100%

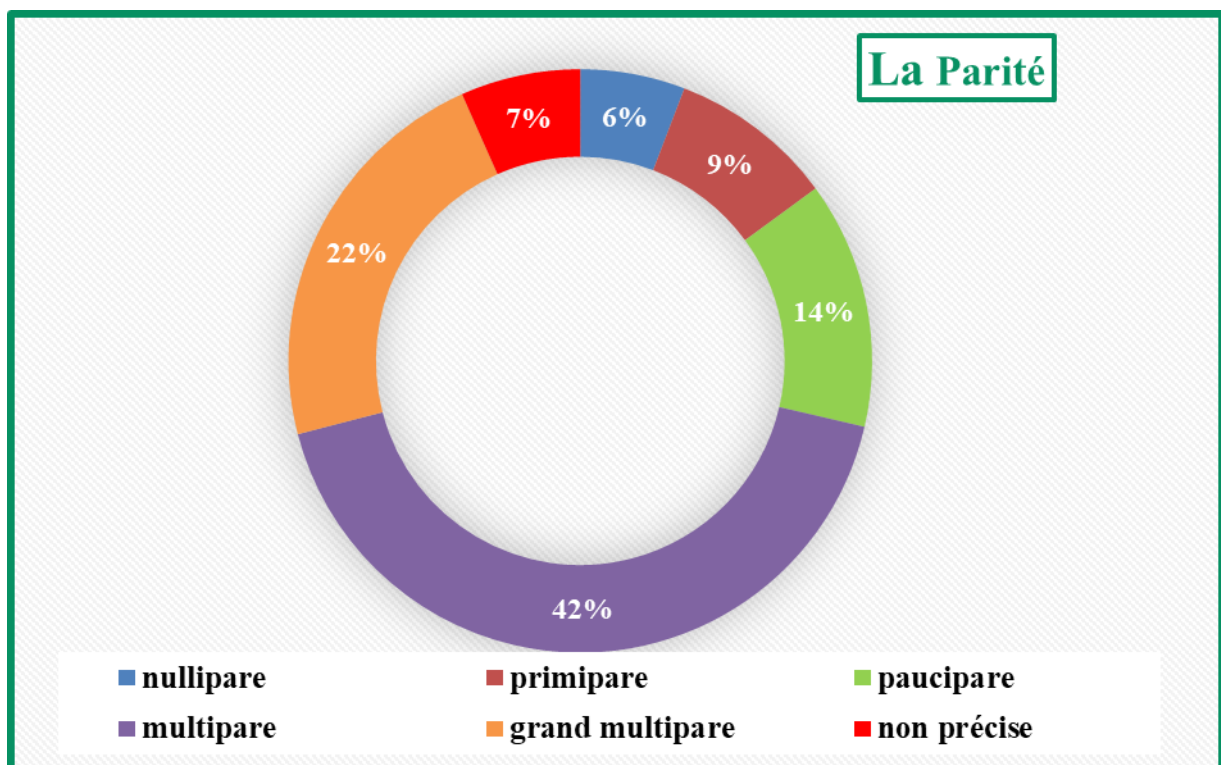


Figure 33 : Répartition des malades selon la parité

V.8. Répartition des cas selon le motif de consultation

Nous avons découvert dans notre étude que le saignement était le signe clinique Perspicace et le principal symptôme, nous trouvons que Douleur pelvienne présente dans 17% des cas.

Ces résultats sont comparables à ceux de (Nguyen et al., 1998) qui rapportent La métrorragie comme signe révélateur dans 43% des cas.

Tableau 10 : La distribution de notre population d'étude selon les motifs de consultation.

Singe clinique	Nombre de patientes	Fréquence
Métrorragies	109	43%
Douleur	42	17%
Leucorrhée	35	14%
Non précise	65	26%
Total	251	100%

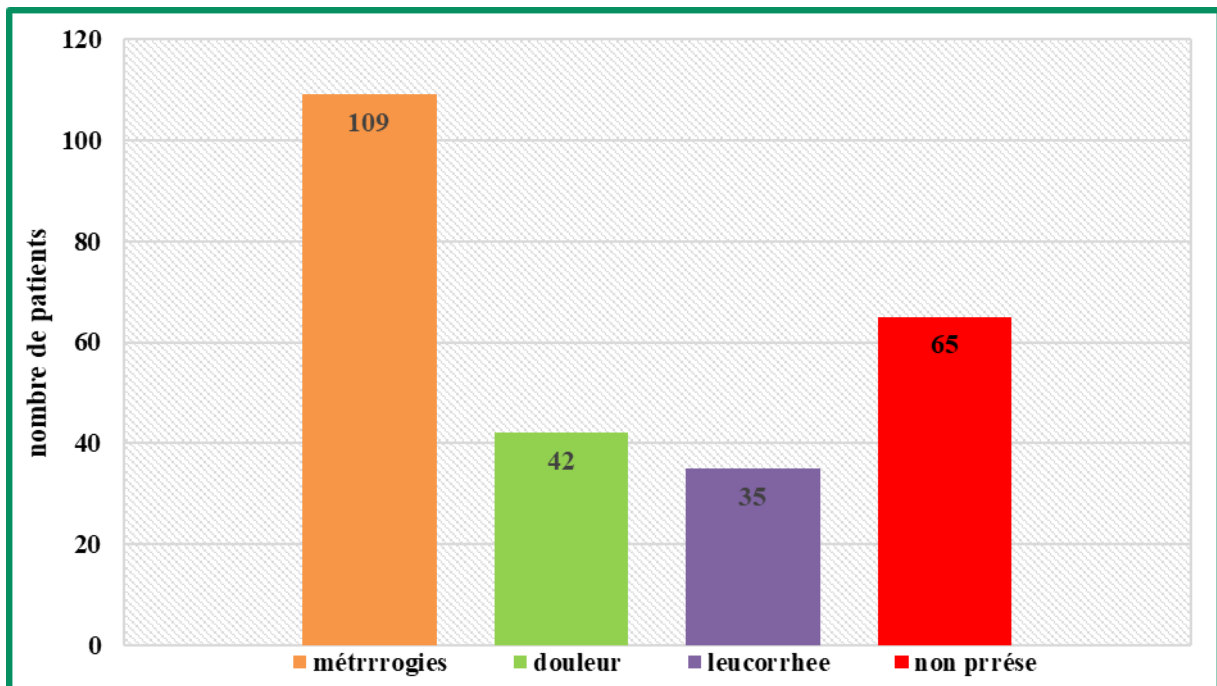


Figure 34 : Distribution de notre population d'étude selon les motifs de consultation

V.9. Distribution des cas selon le grade histologique

Dans notre série, l'étude anatomo-pathologique a montré que la majorité des patientes présentent des Carcinome épidermoïde du col de l'utérus (CE) (144 cas). Certains auteurs aiment (**Hadef et al., 2006**) ont noté une augmentation relative des adénocarcinomes ces dernières années par rapport au carcinome épidermoïde dans le cancer du col de l'utérus chez la femme Jeune.

Tableau 11 : Distribution des cas selon le type histologique

	Nombre De Patients	Fréquence
Lésion De Haute Grade	25	10%
Lésion De Bas Grade	30	12%
Carcinome Epidermoïde	144	57%
Adénocarcinome	52	21%
Total	251	100%

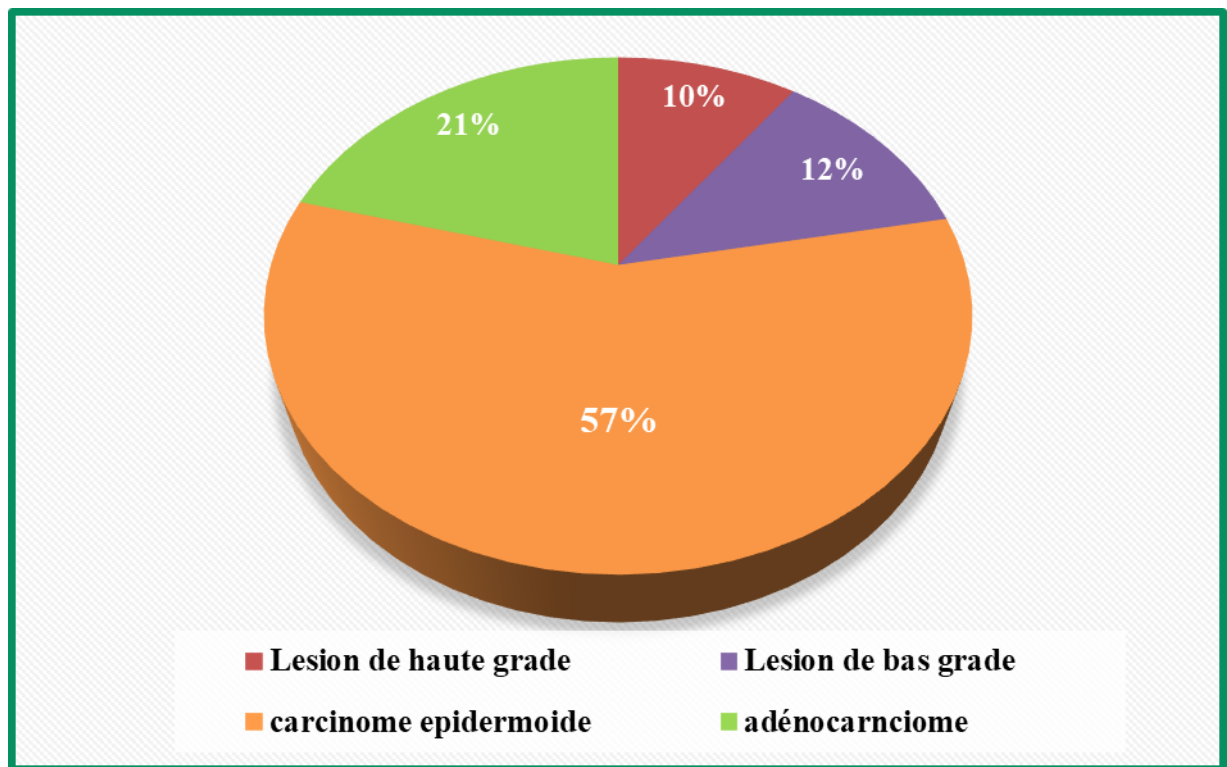


Figure 35 : Distribution des cas du cancer cervical selon le type histologique

V.10. Répartition des cas selon le statut hormonal

Selon le statut hormonal, 195 patientes sont ménopausées soit 78 % et 56 patientes sont non ménopausées donc 22 % (**figure 36**).

Tableau 12 :
des cas du
selon le statut

	Nombre de patients
Ménopause	195
Non Ménopause	56

Distribution
cancer du col
hormonal.

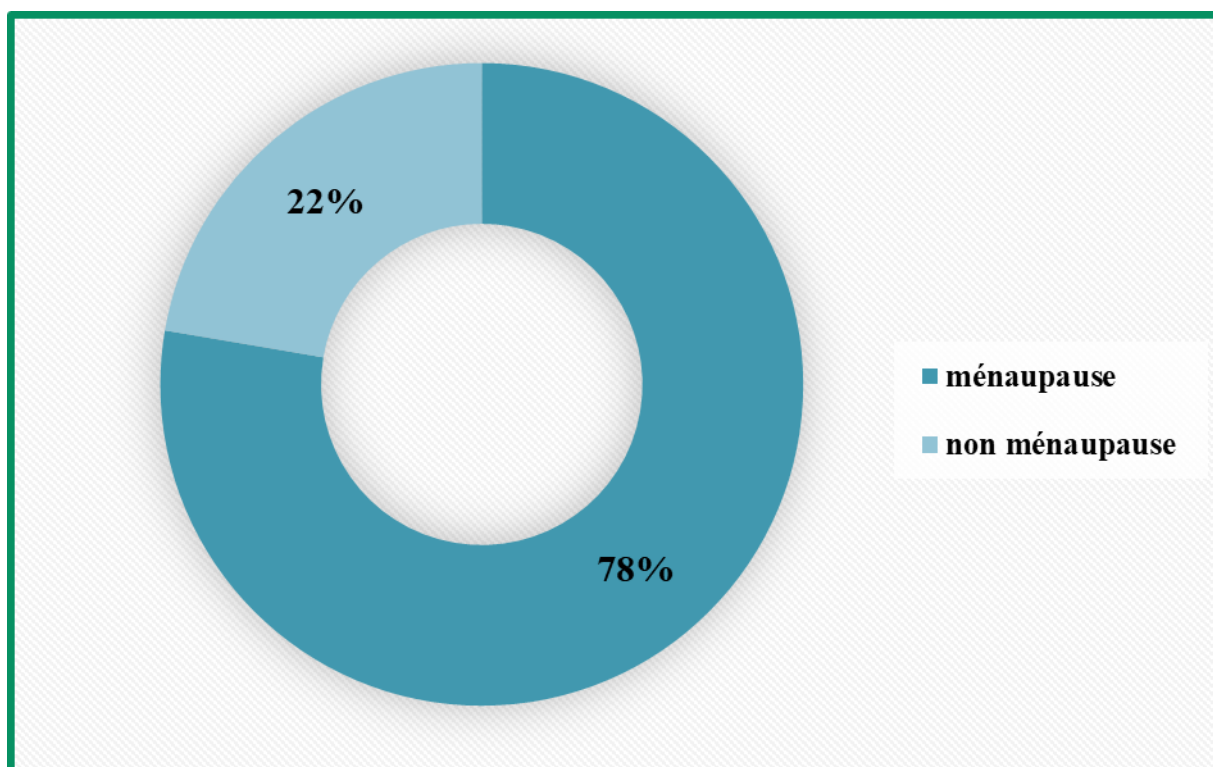


Figure 36 : Répartition des cas du cancer du col selon le statut hormonal

V.11. Répartition des cas selon le stade clinique

Le stade clinique a été déterminé selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (F.I.G.O.2000). Le stade II était le plus fréquent, il se caractérise par le développement de la tumeur hors du col utérin jusqu'à l'atteinte des tissus voisins mais sans envahir les parois du bassin ou la partie inférieure du vagin, ce stade a représenté 41 % suivi du stade I qui signifie que la tumeur s'est développée dans la vessie, le rectum ou hors du bassin, il représente 25 % des cas (Figure 37).

Tableau 13 : Répartition des patientes selon le stade clinique

Stade	Nombre De Patients	Fréquence
Stade I	62	25%
Stade II	103	41%
Stade III	34	14%
Stade IV	41	16%
Non Précise	11	4%
Total	251	100%

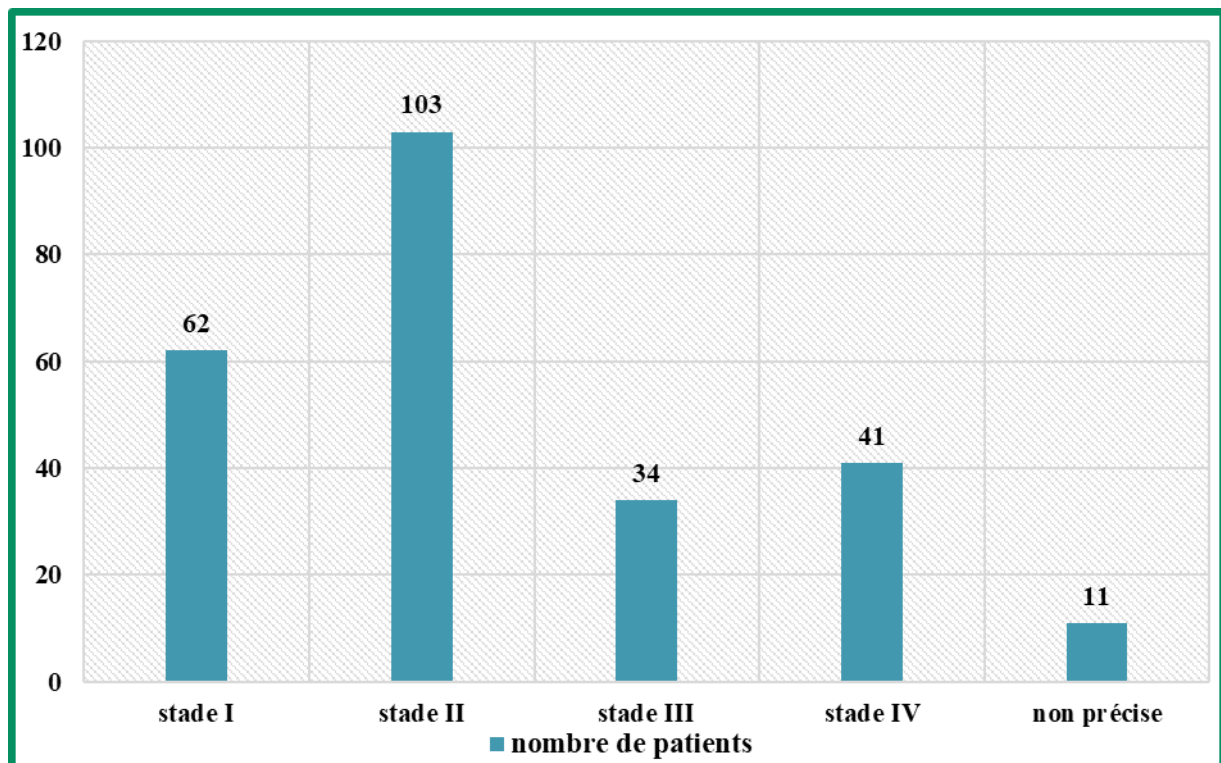


Figure 37 : Répartition des patientes selon le stade clinique

V.12. Répartition des cas selon les antécédents médicaux

D'après nos résultats (**tableau 14, figure 38**), nous constatons que l'hypertension artérielle (HTA) est la maladie la plus répandue dans notre série avec 65 cas, suivie par le diabète avec 32 cas. D'autres maladies ont été signalées telles que l'hyperthyroïdie, les allergies, les infections.... Ect, et 55 cas ne souffrent d'aucune maladie chronique.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans l'étude de Drolet et al. 2013.

Nous concluons que l'hypertension artérielle et le diabète font partie des facteurs qui augmentent le risque du cancer du col utérin.

Tableau 14 : Répartition des cas du cancer du col selon les antécédents médicaux

Les maladies	Nombre de patients
Diabète	32
HTA	65
Autre Maladies	32
Atcd	24
Infection	21
RAS	55
Non Précise	22
Total	251

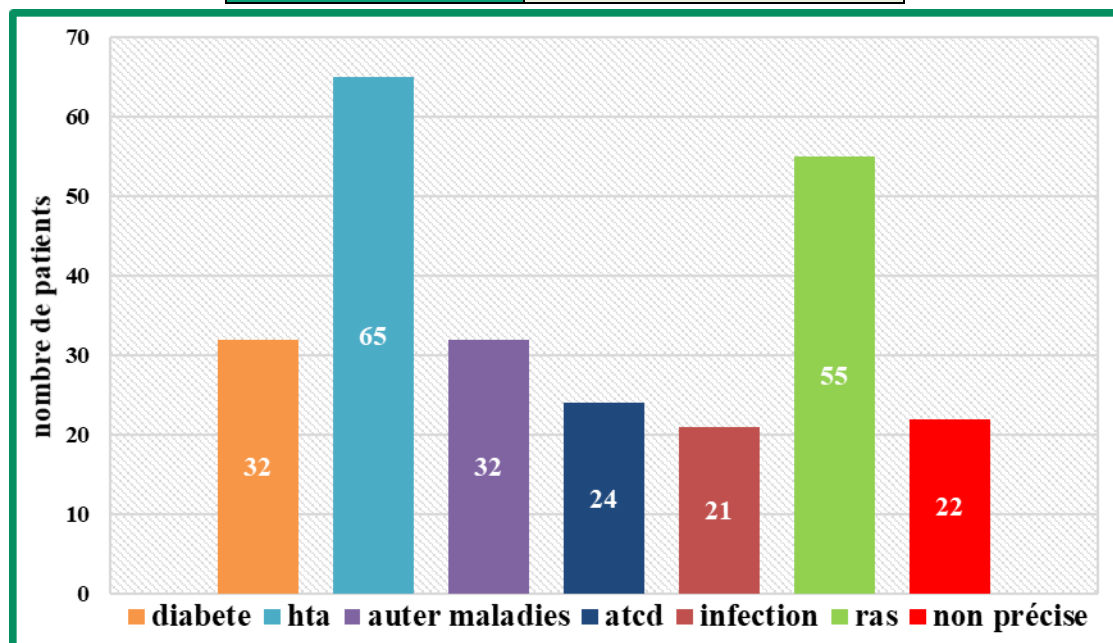


Figure 38 : Répartition des cas du cancer du col selon les antécédents médicaux

Conclusion et Recommandations

Le cancer du col de l'utérus est la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes, donc il s'agit d'un problème majeur de santé publique. Ce cancer est multi-factoriel, 99% des cas sont liés aux infections à papillomavirus humains. Cependant, l'infection à HPV seul ne suffit pas à induire cette pathologie mais, il existe d'autres facteurs de risque qui sont incriminés dans l'apparition de cette pathologie. L'étude que nous avons réalisée sur un échantillon de 251 patientes enregistrées au niveau du service d'oncologie dans le Centre-Anti Cancer de la wilaya de Sidi Bel Abbes, nous a permis de relever un ensemble de résultats qui rejoignent celles rapportés par la bibliographie, tel que la précocité de l'activité sexuelle, la prise de contraception hormonale, la multiparité et la ménopause constituent de véritables facteurs de risque dans la survenue du cancer cervical.

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.

Références bibliographiques

- ❖ **Adadi, H. (2017).** Les Dysplasies Cervicales (à propos de 58 cas). Thèse de doctorat. Pharmacie. Fès. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. 210p.
- ❖ **Akoro, D. (2014).** Etude De L'infection cervicale a papillomavirus humain au centre hospitalier universitaire Gabriel toure du district de Bamako. Thèse de doctorat. Médecine. Mali. Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako. 108 p.
- ❖ **Alain, S., Hantz S.; Denis F. (2010).** Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. Médecine thérapeutique/pédiatrie. 13(1) : p5-19
- ❖ **Alvarez, O. (2016).** Analyse fonctionnelle des polymorphismes du virus du papillome humain de type 33. Thèse de doctorat. Médecine. Université de Montréal. 208p.
- ❖ **Baba A., and Cătoi C. 2007** Comparative Oncology. The Publishing House of the Romanian Academy, Bucharest,
- ❖ **Baker, T., Newcomb, W., Olson, N., Cowser, L., Olson, C., and Brown, J. (1991).** Structure s of bovine and human papillomaviruses. analysis by cry electron microscopy and threedimension al image construction. Biophys J 60, 1445–56.
- ❖ **Baldauf JJ, Baulon E, Thoma V, Woronoff AS, Akladios CY. (2013).** Obstetri coutcomes following LOOP-excision. J Gynecology Obstet Biol Reprod (Paris) 2013 ;42(6):534-40.
- ❖ **Bannour N., Boughizane S., Naifer R., Slama O., Trabelsi A., Bibi M., Zheni S., Ben Abdallah M., Khairi H., Bouaouina N. (1992) :** Le cancer invasif du col utérin dans le centre tunisien. Approches épidémiologiques, clinique et thérapeutique. Étude rétrospective de 96 cas Vol 6, (7). 481-488
- ❖ **Baum, J. (2012).** Les connaissances actuelles des étudiants concernant les papillomavirus humains en quête réaliste auprès d'étudiants lorrains sur leur connaissance du virus, du vaccin, des moyens de prévention et de dépistage. Thèse de doctorat. Médecine. Nancy Université de Lorraine. 139 p.
- ❖ **Beaudin, S. (2015).** Histologie de l'utérus et classification des lésions (pré) cancéreuses du col. P. 1.

- ❖ **Beaudin, S., Naspetti, M., Montixi, C. (2014)** Les papilloma virus humains: actualisation des connaissances. p.10-30.
- ❖ **Bedell, A., Hudson, B., Golub, R., Turyk, E., Hosken, M., Wilbanks, D. et Laimins, A. (1991)** Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. *Journal of Virology*, 65(5), 2254-2260.
- ❖ **Bernard, H., Burk, R., Chen, Z., van Doorslaer, K., zur Hausen, H., and de Villiers. (2010)**, Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 401 70–9.7.
- ❖ Bernard, H., Burk, R., Chen, Z., van Doorslaer, K., zur Hausen, H., 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., Chen, X. (2007). Structure-based engineering of papilloma virus major capsid L1: controlling particle assembly. *Virology* 401 (2007)
- ❖ **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., (2013)**. of the ICO Monograph Comprehensive Control of HPV Infections, A., et Diseases, R. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 31, 1–31.
- ❖ **Bosch, F.X. et T. 2005.** Ifteer, The aetiology of cervical cancer. Sheffield, UK: NHS Cervical Screening Programme.
- ❖ **Bosch, F.X., Y.L. Qiao, and X. 2006.** Castellsagué, The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 94(S21).
- ❖ **Bosh, F. de sanjose, S. (2003)** . Chapitre 1 . Humain papillomavirus and cervical cancer- burden and assessment of causality. *Journal of the national cancer institute monographe*, 31:3-13
- ❖ **Bouhadef, A., Asselah, F., Boudriche, A., et collaborateurs. (2006)**. Manuel de cytopathologie et dépistage du cancer du col de l'utérus. Coordonné par la direction de la population ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. Alger 251 p .

- ❖ **Bousarghin,L.,Touze,A.,Gaud,G.,Iochmann, S.ETCoursaget,P.(2009)**
Inhibitionofcervicalcancer cellgrowthbyhumanpapillomavirusvirus-likeparticles packaged with human papillomavirus oncoprotein short hairpin RNAs. Mol CancerTher8:357-65.
- ❖ Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J, VerheijenRHM.(2006).HPV testing in cervical screening. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.20(2):253-266.
- ❖ Buck,C.,Cheng,N.,Thompson,C.,Lowy,D.,Steven,A.,Schiller,J.,andTrus, B.(2008).ArrangementofL2withinthepapillomaviruscapsid.JVirol82,190–7.
- ❖ Buck,C.B.,etal,2005.Maturationofpapillomaviruscapsids.JVirol.,p.2839-46.
- ❖ Cao, K.I., Mazon, R., Barillot, I. 2015. Suivi après radiothérapie pour un cancer du colutérin, Cancer /Radiothérapie, 19 (6),590-596.
- ❖ Castellsague X, Munoz N (2003): Chapter 3: Cofactors in human papillomaviruscarcinogenesis--roleof parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl CancerInstMonogr:20-8.
- ❖ Cava,E., Diebold,L., Eontaniere,B.,Hustin, J.,Parache,M.,Sabatier,G.,(1988).
- ❖ Cytopathologiepratique.éditionVigot.Paris.p1055.
- ❖ ChiahB. , (2014) , contribution à l'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus etlarecherchedeHPVparlaréactiondepolymérisationenchaine,UniversitéABOUBAKER BELKAID, telemcen : p 24.
- ❖ Chikh, F.(2016). Recherche du papillomavirus humain dans des lesionscancereusesanogenitales. Thèse de doctorat. Microbiologie.Telemcen. Université de télémcen. 46p.
- ❖ CHSF.2007.Conseilssupérieursd'hygiènepubliquedeFrance.avisrelatifàlavaccinationco ntreles papillomavirus humains 6,11 ,16 ,18.
- ❖ Clarke, M., Wentzensen, N., Mirabello, L., Ghosh, A., Wacholder, S., Harari, A.,Lorincz,A.,Schiffman,M.,Burk,R.(2012).HumanPapillomavirusDNAMethylationas aPotentialBiomarkerforCervicalCancer.CancerEpidemiolBiomarkersPrev21(2012), 2125–37.
- ❖ Collins, S., et al., 2002.High incidence of cervical human papillomavirus infection inwomenduring their firstsexualrelationship. BJOG,. p. 96-8.
- ❖ Culp, T.D. et Christensen, N.D. (2004) Kinetics of in vitro adsorption and entry of papilloma virus virions. Virology319:152-61.

- ❖ Culp, T.D., et al.,(2006). Keratinocyte-secreted laminin 5 can function as a transient receptor for human papillomaviruses by binding virions and transferring them to adjacent cells. *JVirol*, 80(18): p. 8940-50.
- ❖ 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.
- ❖ Dalstein, V., Riethmuller, D., Prétet, J., Le Bail Carval, K., Sautière, J., Carbillet,JPandKantelip, B., Schaal, J., et C, M. (2003): Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions : a longitudinal french cohort study. *Int JCancer*106 396–403.
- ❖ De Villiers, E.M., et al.,(2004). Classification of papilloma viruses. *Virology*. 324(1):p.17-27.
- ❖ De Villiers, E.M., L. Gissmann, et H. zurHausen,(1981). Molecular cloning of viral DNA from human genital warts. *JVirol*, 1981.40(3): p. 932-5.
- ❖ De Villiers, E.M.,(2013). Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*.445(1-2):p.2-10.
- ❖ De le court, A.(2014).Place de la vaccination dans la prévention du cancer du col de l'utérus.Thèse de doctorat. Pharmacie. Université de Lille 2.93 p.
- ❖ 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 a noncogenic and an oncogenic human papillomavirus. 334:979-91.
- ❖ Denny, L., Franceschi, S., de Sanjosé, S., Heard, I., Moscicki, A., and Palefsky, J.(2012), Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*30 .168–174.
- ❖ Doorbar, J. (2005). The papillomavirus life cycle. *Journal of clinical virology*, 32, 7-15.
- ❖ Doorbar, J., 2005. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol*. p.S7-15.
- ❖ Doorbar, J., et al.,(2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. p.F55-70.
- ❖ Drolet, M., Boily, M., Greenaway, C., Deeks, S., Blanchette, C., Laprise, J., et Brisson, M.(2013). Sociodemographic inequalities in sexual activity and cervical cancer screening : implications for the success of human papillomavirus vaccination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*22 641–52.
- ❖ Duport N. (2008) : Institut national de veille sanitaire. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État de connaissance.

- ❖ Dyson, N., Guida, P., Münger, K., et Harlow, E. (1992). Homologous sequences in adenovirus E1A and human papillomavirus E7 proteins mediate interaction with the same set of cellular proteins. *Journal of virology*, 66(12), 6893-6902.
- ❖ Egawa, K., (2003). Do human papillomaviruses target epidermal stem cells? *Dermatology*. 207(3): p.251-4.
- ❖ Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, et al. 2009. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis*. Juin;9(6):347-356.
- ❖ Ferlay, J., Shin, H., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., and Parkin, D. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* 127(12), 2893–917.
- ❖ Frazer, H. 2009. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology*. 384(2):410-414.
- ❖ Frisch, H., Kühnel, W. (2003). atlas de poche d'anatomie (les viscères). 3ème édition Flammarion Médecine/ science. France. p. 267.
- ❖ Frisch, M., R.J. Biggar, et J.J. Goedert, (2000). Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 92(18): p.1500-10.
- ❖ Gammouh N. ; Isaacson E. ; Tomaic v. ; Jackson DJ. ; Doorbar J. ; Banks L. (2009): inhibition of HPV-16 E2. *Oncogene* 28:2299-304.
- ❖ Giuliano, A.R., et al., (2002). Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control*, 2002. 13(9): p.839-46.
- ❖ Goffard, A. (2012). Infection à papillomavirus. Cours de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université Lille 2 Droit et Santé p. 8-14.
- ❖ Gueouatri, M. (2014). Interet de la vaccination anti-papillomavirus dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Thèse de doctorat. Pharmacie. Rabat. Université de Mohammed V. 226 p.
- ❖ Hadeff K., Boublenza L., Moulessehou S., Beldjillali H., Boulenouar F., Chabni N., Meguenni K. (2006): Affiliated with Laboratoire de biotoxicologie, département de biologie, université Djillali Liabes. Analyse des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus dans une région de l'ouest Algérien entre 2007 et 2011. *V5(1)*. 11-15

- ❖ Hammouda, D., Aït-Hamadouche, N., Afiane, M., et Bouhadeff, A.(2002). Enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers. INSP, Ministère de la santé et de la population, Alger, 2002.
- ❖ Handisurya, A., C. Schellenbacher, and R. Kirnbauer, 2009. Diseases caused by human papillomaviruses (HPV). *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009. p. 453-66; quiz 466,467.
- ❖ Hartley, K., and Alexander, K. 2002. Human TATA binding protein inhibits human papillomavirus type 1 DNA replication by antagonizing E1-E2 protein complex formation on the viral origin of replication. *J Virol* 76(2002), 5014–23.
- ❖ HCSP. 2010. Haut Conseil de la Santé Publique, objectifs de santé publique, évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004.
- ❖ Hefler L, Polterauer S., Nowotny G et al. (2008). Necessity of colposcopy and biopsy prior to large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Anticancer Res.*; 28 : 519-21.
- ❖ Hinkula, M., Pukkala, E., Kyörönen, P. and Laukkanen, P., Koskela, P., Paavonen, J., Lehtinen, M., and Kauppila, A. (2004), A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. *Br J Cancer* 90. 1025–9.
- ❖ IARC. (2013). Dernières statistiques mondiales sur le cancer. *IARC Monographs* 223, 1–3.
- ❖ Isautier, S. (2012). Place de la vaccination anti papillomavirus humain dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Thèse de doctorat. Université de la Réunion. Pharmacie. Université de Lorraine. 218 p.
- ❖ Khenchouche, A. (2014). Le cancer du col de l'utérus : co-infection par le papillomavirus humain et par l'estien-Barr virus. Thèse de doctorat. Biologie Moléculaire. Sétif. Université Ferhat Abbas Sétif 1. 145 p.
- ❖ Kirnbauer, R., Booy, F., Cheng, N., Lowy, D., Schiller, J. (1992). Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 89, 12180–4.
- ❖ Kokotek, M. (2001). Introduction du vaccin Gardasil : expérience d'un programme de vaccination systématisé et organisé menée par la mairie de Paris sur un territoire parisien. Thèse de doctorat. Médecine. Paris. Université de Paris Diderot. 150 p.
- ❖ Koskela, P., Anttila, T., Bjorge, T., Brunsvig, A., Dillner, J., Hakama, M., Hakulinen, T., Jellum, E., Lehtinen, M., Lenner, P., Luostarinen, T., Pukkala,

- E., Saikku, P., Thoresen, S., Youngman, L., and Paavonen, J. (2000) Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 85, 35–39.
- ❖ Lanasc, J., Lecomat, P., Merret, H. (2002) .Gynécologie .6ème édition Masson. Paris, France. p 591.
 - ❖ Lancaster, W. Olson, C. 1982. Animal papillomaviruses. *Microbiol Rev* 46, 191–207.
 - ❖ Lecuru F, Hoffman H, Mezandé Malartic C et coll. 1997. Cancer micro-invasif du col utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* .26 : 662-670.
 - ❖ Leroy, J. 2011. Prise en charge des comorbidités liées au VIH. Les Papillomavirus oncogènes. Prévention du cancer du col de l'utérus. Lille.
 - ❖ 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.
 - ❖ Luhna, P., Walker, J., Schiffman, M., Zuna, R., Dunne, S., Gold, M., Smith, K., Mathews, C., Allen, R., Zhang, R., and Wang, S and Wentzensen, N. (2013), The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 128 265–70.
 - ❖ Maes, V. (2006). Vaccination Anti-Hpv : Quel Avenir ? .Thèse de doctorat. Pharmacie. Lille. 124 p.
 - ❖ Maingon P, Barillot I et Houvenaeghel G. 2005. Cancer du col utérin. Polycopie nationale de cancérologie. Université médicale virtuelle francophone.
 - ❖ Mantovani, F., & Banks, L. (2001). The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene*, 20(54), 7874.
 - ❖ Martel, P., Connan, L., Bonnet, F., et al. (2000). Aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des adénocarcinomes du col utérin: à propos d'une série de 49 cas: (Etude cas-témoin). *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 29(1), 48-54.
 - ❖ Meguenni, S., El-Mehdaoui, S., Bandoui, D., Bouguermouh, A., Allouache, A., Bendib, A., Chouiter, A., Djennaoui, T., Laliem, N., Bouhadeh, A., and Bouhadjar, H. (1992) : Détection immuno-DNA des virus du papillome humain (HPV) dans les lésions génitales par hybridation moléculaire. *Arch Inst Pasteur*
 - ❖ Modis, Y., Trus, B., Harrison, S. (2002). Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J* 21, 4754–62.
 - ❖ Modis, Y., Trus, B., and Harrison, S. (2002): Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J* 21 4754–62.

- ❖ Monsonego J ,(2006) gynécologie obstétrique et fertilité fait et argument. Prévention du cancer du col : en jeux et perspective de la vaccination anti papillomavirus cervicale cancer préventions: the impact of hpv vaccination .34:191-2
- ❖ Monsonego J, Zerat L, Syjanen K, Zerat JC, Smith JS, Halfon P. 2013. Prévalence des génotypes d'HPV chez les femmes en France : implication pour le dépistage et la vaccination. gynécologie obstétrique et fertilité 41: 305-313.
- ❖ Monsonego, J. (1988). Dysplasies du col utérin et papillomavirus humain. Maloine
- ❖ Monsonego, J. (2006) gynécologie obstétrique et fertilité fait et argument. Prévention du cancer du col: en jeux et perspective de la vaccination anti papillomavirus cervicale cancer préventions: the impact of hpv vaccination. 34 :191-2
- ❖ Monsonego, J. (2007). Indications et place du test HPV en pratique clinique. In Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Springer Paris. pp.71-78.
- ❖ Monsonego, J. (2007). Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Springer-Verlag Paris, France.
- ❖ Monsonego, J. (2007). Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Springer-Verlag Paris, France.
- ❖ Morice P, Zafrani Y, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, Du villard P, Castaigne D ; Et Haie Meder C. 2007. Pris en charge actuelle du carcinome invasif du col utérin (hors récurrence) in Monsonego J; traité des infections et pathologies génitales papillomavirus. paris : springer-verlag France p 276 -288.
- ❖ Morice P., Zafrani Y., Uzen C., Gouy S., Pautier P., Lhomme C., Du villard P., Castaigne D., HAIE Meder (2007) : prise en charge actuel du carcinome invasif du col utérin . Paris . Springer-Verlag France. P276-288.
- ❖ Moscicki A.B ; Shiboucki S.; Broering J. ; Powell K. ; Clayton L. ; Jay N. ; Darragh TM.; Brescia R. ; Kanowitz S.; Miller SB.; Stone J. ; Hanson E.; et
- ❖ Palfecky J. , (1998) the natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young woman. J Pediatr 132(2):277-284.
- ❖ Moscicki A.B ; Shiboucki S.; Broering J. ; Powell K. ; Clayton L. ; Jay N. ; Darragh TM. ; Brescia R. ; Kanowitz S.; Miller SB.; Stone J. ; Hanson E.; et Palfecky J., (1998) the natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young woman. J Pediatr 132(2):277-284.
- ❖ Munger, K., et al. 2004. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. J Virol, p. 11451-60.

- ❖ Munger, K., Werness, B., Dyson, N., Phelps, W., Harlow, E., et Howley, P. 1989. Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *EMBO J* 8, 4099–105.
- ❖ Munoz, N., Bosch, F., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K., Snijders, P., Meijer, C., and for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group, (2003), I. A. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348. 518–27.
- ❖ Munoz, N., et al., (2006). Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 3:p. S3/1-10.
- ❖ Munoz N. ; Castellsagué X. ; de Gonzalez AB. ; Gissmann L. (2006). Chapter I : HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 24 suppl 3 : S3 / 1-10.
- ❖ Nadège, A. (2017). Déterminants virologiques de la discordance entre la biopsie diagnostique du col et l’histologie finale au traitement. Thèse de doctorat. Médecine. Montréal. Université Montréal. 105 p.
- ❖ Nicolas, C. (2010). Induction d’une immunité cross-neutralisante contre les papillomavirus humains à haut risque. Thèse de doctorat. Sciences de la Vie et de la Santé. Tours. Université François Rabelais. 195 p.
- ❖ Noël, G., Genestie, C., Votadoro, A. (2002). *Cancérologie ; Université Pierre et Marie Curie, Service de radiothérapie.* p.124.
- ❖ Nyitray, A., Lin, H., Fulp, W., Chang, M., Menezes, L., Lu, B., Abrahamsen, M., Papenfuss, M., Gage, C., Galindo, C., and Giuliano, A. (2013), The Role of Monogamy and Duration of Heterosexual Relationships in Human Papillomavirus Transmission. *J Infect Dis* 209 1007–15.
- ❖ Oh Y, Bae SM, Kim YW, et al. (2007). Polymerase chain reaction-based fluorescent Luminex assay to detect the presence of human papillomavirus types. *Cancer Sci* 2007;98 :549-54.
- ❖ OMS (2007). *La lutte contre le cancer du col de l’utérus. Guide des pratiques essentielles.* Organisation Mondiale de la Santé. Suisse. Genève
- ❖ OMS. (2005), WHO consultation on human papillomavirus vaccines. *Weekly epidemiol cal record* 80 297–304.
- ❖ Ousaid, B. (2010). Vaccination contre les papillomavirus humain : enquête sur deniveau de connaissance de la population nantaise à l’officine. Thèse de doctorat. Pharmacie. Université de Nantes. 72 p.

- ❖ Pereira, R., Hitzeroth, I., Rybicki, E.(2009).Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. *Arch Virol* 154 (2009), 187–97.
- ❖ Pisaneschi M.(2009): Lefrottis cervico-vaginal au cours du suivi obstétrical. *École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz* p19.
- ❖ Richart, R.M.,(1965). Colpomicroscopic Studies of the Distribution of Dysplasia and Carcinoma in Situ on the Exposed Portion of the Human Uterine Cervix. *Cancer*. 18: p.950-4.
- ❖ Riethmuller D, Brun J. 2010: le point sur le vaccin HPV mtp. *pédiatrie vol 13 n1*
- ❖ Riethmuller D et Seilles E (2000). Immuneresponse of the female genital tract mucosa and mechanisms of papillomavirus counteractions. *Immunité muqueuse du tractus génital féminin et mécanismes d'évasion des papillomavirus. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 29(8):729-740 Masson, Paris.
- ❖ Rouquille N. (2009) – papillomavirus et cancer associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale.
- ❖ Rouquille N. (2009) – papillomavirus et cancer associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale.
- ❖ Rousseau, M.C., et al., 2003. Occurrence of cervical infection with multiple human papillomavirus types is associated with age and cytologic abnormalities. *Sex Transm Dis*. p. 581-7.
- ❖ Schiffman, M., et al., (2007). Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 370(9590): p.890-907.
- ❖ Schiffman, M., et al., 2007. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* p.890-907.
- ❖ Segondy, M. (2008) Classification des papillomavirus (HPV). *Revue francophone des laboratoires*. -N°405. P. 24.
- ❖ Segondy, M. 2013. Papillomavirus et cancer. *Rev francophone des laboratoires*, 456:57-65
- ❖ Sellors, J.W., et Sankaranarayanan, R. (2004). Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales: Manuel à l'usage des débutants. *Centre international de recherches sur le cancer*.
- ❖ Serour, Y. (2016). La fiabilité du test Hybrid Capture II (HCII) dans le diagnostic des lésions précancéreuses du col utérin. Thèse de doctorat. *Biologie de la Reproduction et développement*. Sidibel abbes. Université Djillali Liabes. 108p.
- ❖ Smith, J.S., et al., 2008. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*, p. S5-25, S25 e1-41.

- ❖ Tawil , S.(2015). Les freins à la vaccination contre les papillomavirus : enquête chez les parents de jeunes filles de 11 à 19 ans. Thèse de doctorat. Médecine. Paris. Université de Paris diderot. 83 p.
- ❖ Thiry, L., Vokaer, R., Detremmerie, O., et al. (1993). Cancer du col utérin. Virus du papillome, Contraception et tabac. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 22(5), 476-486.
- ❖ Tornesello M.L, Duraturo M.L, Botti G. et al. (2006). Prevalence of alpha-papillomavirus genotypes in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive cervical carcinoma in the Italian population. J. Med. Virol. 78: 1663-72.
- ❖ Underwood, S.M., et al., 2010. What women in the United States Virgin Islands still want and need to know about HPV, cervical cancer, and condom use. J Natl Black Nurses Assoc, 2010. p. 25-32
- ❖ Wieland U, Pfister H. (1997): Papillomaviruses in human pathology : epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. Gross Barrasso editors. Human papillomavirus infection: a clinical atlas. Ullstein : Mosby. p. 1-18.
- ❖ Wilson, V.G., et al., 2002. Papillomavirus E1 proteins: form, function, and features. Virus Genes. p. 275-90.
- ❖ Woodman, B., Collins, I. et Young, L. 2007. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. Nat Rev Cancer, 7(1): p. 11-22.
- ❖ Yoo, Y.A., et al., (2013). Progesterone signaling inhibits cervical carcinogenesis in mice. Am J Pathol. 183(5): p. 1679-87.
- ❖ Zeng, X., Xiong, P., Wang, F., Li, C., Yao, J., et Guo, Y. (2012) : Passive Smoking and Cervical Cancer Risk : A Meta-analysis Based on 3,230 Cases and 2,982 Controls. Asian Pac J Cancer Prev 13, 2687-94. 1
- ❖ Ziegert , C; Wentzensen , N ; Vinokurova , S ; Kissel'jov, F ; Eienkel, M ; von Knebel Doeberitz, M ; (2003) . A comprehensive analysis of HPV integration loci in ano genital lesions combining transcript based amplification techniques. Oncogene 22:3977-84.
- ❖ Zur Hausen, H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nature Reviews Cancer, 2(5), 342-350.
- ❖ Zur hausen, H. (2009). The search for information causes of human cancers : where and why. Virology 392 , 1-10

Annexes

Annexe A : La fiche de dépistage

QUESTIONNAIRE

Dossier N° :.....

Année :

1. Identification

- Nom :.....
- Prénom :
- L'âge :ans
- Célibataire Mariée Veuve Divorcée
- Profession Oui Non

2. Grade histologique et le stade clinique

- Lésion De Haute Grade Lésion De Bas Grade
- Carcinome Epidermoïde Adénocarcinome
- Le stade clinique

3. Activité génitale (AG) :

- Age de mariage.....ans
- Ménopausée Oui Non Age ans

4. Singe clinique :

- Métrorragies Douleur
- Leucorrhée Non précise

5. Notion d'Allaitement

- Nombre de G P.....

6. les antécédents médicaux

- Diabète HTA
 - Autre Maladies Atcd
 - Infection RAS Non Précise
-

Résumé

Les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont reconnues parmi les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes. Tandis que la plupart des infections à HPV sont inapparentes et transitoires, une infection génitale persistante par certains géotypes viraux peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus.

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.

Dans notre travail de recherche, nous avons effectué une enquête épidémiologique rétrospective ayant portée sur 251 patientes atteintes d'un cancer du col utérin, prises en charge au niveau du service de Radiothérapie au niveau de l'Établissement Hospitalier Spécialisé Lutte De Cancer Moudjahid Tidjini Heddam (CAC) de SBA et ce entre 2017 et Décembre 2020.

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.

Mots clé : Papillomavirus humain, Cancer du col de l'utérus, Epidémiologie, étude rétrospective.