REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**
En BIOLOGIE

Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Par :
Mlle **DJOUABRI Meriem**
Mlle **MOKHBAT Rania**
Mlle **SEMMACHE Sawsen**

Thème :

Enquête épidémiologique sur le cancer du col de l'utérus dans la wilaya de MEDEA

Programmée pour septembre 2020, devant le jury composé de :

-LICIR Morad	Université de Médéa	Président
-BENHAFRI Nadir	Université de Médéa	Examinateurs
-BACHEN Mohamed Sadek	Université de Médéa	Encadreur

Année Universitaire 2019-2020

Remerciements

En préambule à ce mémoire, louange à notre dieu le tout miséricordieux pour son guide, son aide dans un parcours acharné envers le savoir scientifique et qui nous a permis de mener à bien ce travail.

Nous tenons à remercier Monsieur **HADIDI** et **BEN HAFRI** respectivement doyen et chef d'option de la faculté des sciences à l'université Dr Yahia farès de Médéa.

On remercie aussi chaleureusement tous les enseignants du département de science et de la vie.

On tient tout particulièrement à remercier Monsieur **BACHENE Mohamed Sadek**, notre encadreur, qui n'a pas ménagé le moindre effort pour nous assister dans la réalisation du présent mémoire, l'expression de notre profonde gratitude quant à sa patience, le temps et l'attention qu'il nous a consacré.

Avant de commencer la présentation de ce travail, on profite de l'occasion pour remercier le professeur **AYAD. M** chef service de radio thérapie, Monsieur Achour Ahmed cadre de santé et la secrétaire de service chimiothérapie, et aussi la sage-femme **Nadia** de DSP de la wilaya de Médéa.et toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet de fin d'étude.

Toute notre gratitude pour ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Nous remercions également les membres de jury d'avoir accepté d'évaluer notre travail, et qui ont bien voulu nous honorer par leur présence.

Et enfin un merci chaleureux est adressé à mes collègues les étudiantes en master 2 Biologie et pathologie cellulaire.

Dédicace

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail…

A mes parents, ***Papa*** *et* ***Maman****, Aujourd'hui je crois avoir réalisé un de vos rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.*

A mes très chers frères et chères sœurs ***Azzedine****,* ***Riadh****,* ***Abdelouaheb****,* ***Chahira et Khadîdja.*** *Je ne saurai exprimer l'étendue de l'affection et de l'amour que j'ai pour vous. J'espère être un modèle et une source de vocation pour vous. Vous m'avez toujours aidé et m'accompagné dans mes projets. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi Je vous aime.*

A mes ***tantes****, merci pour vos prières, votre amour et votre soutien. Et à mes cousines surtout* ***Amel****,* ***Nassima****,* ***Wafaa*** *et* ***Nadia*** *mes grandes sœurs et mes meilleures amies, Mercie d'avoir été toujours là pour me soutenir et m'encourager*

A mes trinômes ***Rania*** *et* ***Sawsen*** *et à toutes ses familles*

A toutes mais amis surtout ***Ahlem****,* ***Nouria****,* ***Fouzia****,* ***Zola, Amira*** *et* ***Chahla*** *pour tout ce que nous avons vécu ensemble et pour tout le reste.*

A tous les étudiants de la promotion de master ***II biologie et pathologie cellulaire*** *des Populations 2019-2020.*

Meriem…

Dédicace

Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le respect, la reconnaissance. Aussi, c'est tout simplement que : Je dédié cette Mémoire...

A MES GRAND-PERES ***Hocine et Djaafer*** *J'aurais tant aimé que vous soyez présents. Je ne doute pas que vous aurez été très fiers de moi aujourd'hui..."ALLAH YARHAMHOUM"*

A mes très chères Grande Méres ***Kheira et Rabia*** *qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. « Baraka Allah Fikoum »*

A mon cher père ***Mokhbat Mohamed*** *le pilier sur lequel je me suis lourdement reposée, une source de soutien sans répit, tu as fait confiance à mes choix, tu es content de m'encourager, malgré les aléas tu as cru en moi, je leur dis un père présent, un père au sens propre du terme et plus encore, un père qui a su nous procurer le bonheur.*

A ma très chère mère ***Dali Braheme Faiza*** *Aucune dédicace mamati, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.*

A mes très chers frères ***Hocine et Ahmed*** *; et mes sœur* ***Amira et Kamelia*** *Merci de m'avoir accompagné pendant toute ma vie, d'être toujours la pour moi et de m'avoir supporte. Je vous aime tous. Qu'Allah le tout puissant, vous protège et vous exhausse tous vos vœux.*

A mes Frangines, ma tante ***Amina***, ***Tata Salma,*** *mes oncles, mes cousins et cousines, qui sont soulagés... De savoir que j'ai fini ce travail.*

A à mes trinômes ***Meriem et Sawsen*** *et mes copines* ***Ahlem et Nesrine*** *très chères amies En témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs que nous avons passés ensemble, je te souhaite une vie pleine de santé et bonheur A tous les gens que j'amie sans exception.*

A mes amies d'enfance ***Bella, Fifi, Selma, Yasmine, Aya*** *pour tous les fous rires. Je vous aime « jusqu'à la Lune et retour », à l'infini fois l'infini...*

J'associe à mes remerciements l'ensemble des étudiantes du master II ***Biologie et pathologie cellulaire*** *pour l'ambiance Chaleureuse de travail*

Rania….

Dédicace

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail,

*A mes parents , **Papa** et **Maman**, que dieu les garde et les protège pour leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs tout au long de mais études.*

*A mes très chers frères **Ahmed**, et **Nassim** pour leur appui, leurs encouragements et leur soutien moral.*

*A mes chères sœurs **Amina** et **Lina** et ma nièce **Hiba** pour leur aide, leurs encouragements permanents et leur soutien moral.*

*A mes trinômes **Meriem** et **Rania** et à toutes ses familles, et à tout mes amis pour tout ce que nous avons vécu ensemble et pour tout le reste.*

*A tous les étudiants de la promotion de Master **biologie et pathologie cellulaire des Populations** 2019-2020.*

Sawsen……

TABLE DES MATIERES

Glossaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

Introduction……..……...01

Chapitre I : Bases anatomiques et histologiques

I.1. L'appareil génital de la femme …….…….....03

I.2. Anatomie du col de l'utérus…….……..…..03

I.3. Histologie du col utérin ……...…….……...…….……...…..04

Chapitre II : Pathogénie du cancer du col

II.1. Définition du cancer du col de l'utérus... …….…….....08

II.2. Facteurs de risques…….…….……..……...…08

2.1. Facteurs principales …….…….……..……08

2.2. D'autres facteurs ……..…….……08

II.3. Les papillomavirus humains HPV …….……...…….....10

3.1. Le génome du HPV .……...…….…….....10

3.2. Tropisme ……..……..……..…….....13

3.3. Cycle de réplication viral ……..…….....14

3.4. Les différentes formes d'infection à HPV ….……..…..…..16

3.6. La progression vers une lésion précancéreuse….....17

3.7. Échappement des HPVs au système immunitaire 21

Chapitre III : Epidémiologie

III .1. Situation mondiale ……...……..……25

III .2. Situation algérienne ……...……27

2.1. L'incidence ……...…… 28

2.2. La Mortalité ……28

III.3. Moyens de diagnostiques du cancer du col de l'utérus ……29

3.1. Frottis cervico vaginal…….....29

3.2. Colposcopie……...29

3.3. Biopsie ……31

III.4. Traitement du cancer du col de l'utérus ……31

4.1. La radiothérapie…..31

4.2. La chimiothérapie...…….....31

4.3. Chirurgie……...……31

Chapitre IV : partie pratique

IV.1. Matériels et méthodes ……33

1.1. Matériels ……...……..…… 34

1.2. Méthodes……...……...……... 34

IV.2. Résultats et discussion ……49

2.1. Résultats ……49

2.2. Discussion ……..….62

Conclusion…..70

Références

Annexe

Glossaire

AGC : atypies des cellules glandulaires : cellules glandulaires anormales qui tapissent la

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

Cancer invasif : cancer qui s'est propage 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.

Dépistage : consiste à recherche une ou plusieurs maladies ou anomalies dites a risques.

Episome : ADN viral circulaire capable de se répliquer de manière autonome, mais non intégré au chromosome de la cellule hôte.

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

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.

Koïlocytes : cellule que l'on découvre sur les frottis du col de l'utérus infecté par HPV cette cellule est souvent binuclée avec un halo péri nucléaire .ces cellules d'allure dysplasiques contiennent le génome du virus. Elle est très évocatrice d'un condylome. Leur présence indique la présence d'une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas garde (LSIL)

Leucorrhées : peuvent être le signe révélateur, ces leucorrhées traduisent l'inflammation propre du cancer entrainant des pertes troubles plus ou moins infectées. Par fois striées de sang, elles sont caractérisées par le fait d'être persistantes

malpighiennes anormales de signification incertaine, dont les modifications cytologiques.

Ménarche : c'est la période des première menstruations (l'ovulation pour la première fois).

Métrorragies: c'est le maitre symptôme du cancer du col utérin. Typiquement c'est une perte de sang rouge vif, indolore, en dehors des règles, pas très abondante et dont le caractère pathognomique, est d'être provoqué.

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

Œstradiol : hormone « féminine » (un œstrogène). Il est synthétisé en temps normal par les ovaires (et en quantité infime par les testicules chez l'homme) et par le placenta pendant la grossesse.

Proteasome : Le proteasome est la machinerie de dégradation des protéines cytosoliques.

Suggèrent la présence d'une lésion intra-épithéliale malpighienne, mais sont

Sumoylation : c'est une modification post-traductionnelle aboutissant à la liaison covalente d'une ou plusieurs protéines SUMO sur une lysine acceptrice d'une protéine cible.

Une conisation : c'est un type chirurgicale qui se fais par exérsion d'une partie du col correspondant à un cône ou un cylindre dont la base est exocol et le sommet endocol, passant à distance de la jonction pavimento-cylindrique.

virémie : charge virale désigne le taux de particules virale dans le sang pour un virus donné.

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 abréviations

ADN : acide Désoxyribonucléique.

AEC : adénocarcinome endocervical.

AEM : adénocarcinome endometrial.

AGC : Atypies des cellules glandulaires.

AIS : Adénocarcinome endocervical in situ.

ARN : acide ribonucléique.

ASC : Atypie des cellules malpighiennes.

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

ASC-US: atypies des cellules malpighiennes de significations indéterminées.

CAC : Centre Anti Cancer.

CCU : cancer de col de l'utérus.

CDK: Les kinases dépendantes des cyclines.

CE : carcinome épidermoïde.

CFS : common fragile sites.

CIN I: néoplasie cervicale intra épithéliale de grade 1 ou dysplasie légère.

CIN II: néoplasie cervicale intra épithéliale intermédiaire.

CINIII : néoplasie cervicale intra épithéliale sévère.

CIS : carcinome in situ.

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.

DC : cellule dendritique.

DSP : direction de la santé publique.

E6 : oncoprotéine 6.

E 7 : oncoprotéine 7.

EA : Eosine alcool.

EGF: Epidermal Growth Factor

FCV : frottis cervico-vaginal.

HPV HR : papillomavirus humain à haute risque.

HPV: papillomavirus humain.

hTERT: human Telomerase Reverse Transcriptase.

JARID1b : Jumonji domaine interactif riche en AT 1.

JPC : jonction pavimento-cylindrique.

LIBG: lésion intra épithéliale de bas grade.

LIHG: lésion intra épithéliale de haut grade.

LSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade.

LT: lymphocyte T.

NF-κB: facteur nucléaire-kappa B.

NK: Natural killor.

OMS: Organisation mondiale de la santé.

ORF : Open Reading Frame.

PRB : protéine du rétinoblastome en biochimie.

TLR: les récepteurs de type Toll.

Liste des figures

Figure 1 : Appareil génital de la femme……..03
Figure 2 : Schéma descriptif de l'utérus. ……04
Figure3 : Epithélium de l'exocol…….....05
Figure 4 : Epithélium simple prismatique glandulaire muquo-sécrétant de l'endocol…..…..06
Figure 5 : Jonction pavimento-cylindrique……..06
Figure 6 : la Structure de la capside des papillomavirus ……10
Figure 7 : le génome du papillomavirus…….…… 11
Figure 8 : Régulation et déréglementation du cycle de vie papillomavirus…….……17
Figure 9 : Evolution de l'épithélium normal vers un cancer invasif.……18
Figure 10 : Les principaux mécanismes de la carcinogenèse induite par les protéines E6/E7 d'HPV RH…….20
Figure11 : Estimation des taux de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde, en 2018…….……..26
Figure 12 : Estimation de l'incidence des différents types des cancers chez la femme dans le monde en 2018……. 27
Figure 13 : Estimation de l'incidence des différents types des cancers chez la femme en Algérie……...28
Figure 14 : Comparaison des taux d'incidences et de mortalités des différents cancers en Algérie……..…….29
Figure 15 : Aspect colposcopique d'un cancer in situ ……. 30
Figure 16 : les matériels utilisés dans le frottis cervico vaginale…… 34
Figure 17 : le prélèvement de l'exocol par une spatule d'Ayre……...35
Figure 18 : Le prélèvement de l'endocol par une cytobrosse (cytobrush)……...36
Figure19 : L'étalement de frotti sur la lame…….36
Figure 20 : La fixation de frotti avec un spray fixateur……...36
Figure 21: Pourcentage des frottis réalisés dans la wilaya de Médéa en fonction de temps...50
Figure 22 : Pourcentage des frottis présentant des anomalies cellulaires épithéliales entre 2015-2019…….51
Figure 23 : Pourcentage des frottis en fonction du temps……52
Figure 24 : Pourcentage des frottis positifs en fonction d'âge…….53

Figure 25 : L'âge moyen des femmes ont des frottis positif en fonction de temps…….....54
Figure 26 : Histogramme des différents types des lésions épithéliales (2015_2019).....56
Figure 27 : Histogramme de chaque type de lésion pour les différentes tranches d'âge…….58
Figure 28 : Prévalence du carcinome invasif par tranche d'âge (2015-2019)…….60
Figure 29 : L'incidence de cancer de col de l'utérus dans la wilaya de Médéa en fonction du temps……61

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les étapes de coloration de Papanicolaou……38
Tableau 2 : Pourcentage annuelle des frottis cervico-vaginaux……..49
Tableau 3 : pourcentages des frottis présentant des anomalies des cellules épithéliales (2015-2019)……..51
Tableau 4 : Pourcentage des frottis positifs en fonction de l'âge……52
Tableau 5 : Moyen d'âge des femmes présentant des frottis positifs en fonction du temps…54
Tableau 6 : Pourcentages des différents types des lésions épithéliales (2015_2019)……..55
Tableau 7 : Pourcentages des différents types des lésions épithéliales par tranche d'âge…...57
Tableau 8 : Pourcentages des patients qui ont un cancer invasif pour chaque tranche d'âge……..59
Tableau 9 : les moyennes et les pourcentages des différents facteurs de risque associé à l'évolution de cancer de col de l'utérus……60
Tableau 10 : l'incidence de cancer de col de l'utérus dans la wilaya de Médéa pour chaque année…….61

Résumé :

Le cancer du col utérin est à la deuxième place des cancers gynécologique ciblant la population féminine en Algérie, il représente donc un grave problème de santé publique.

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

Dans notre travail de recherche, nous avons effectué une enquête épidémiologique rétrospective sur l'activité de dépistage des lésions précurseurs du cancer du col de l'utérus dans la wilaya de Médéa, à partir des donnés essuie de la DSP Médéa Pour les années 2015-2019 avec un nombre totale des frottis est 17696. Nous avons établés aussi une étude rétrospective sur 55 patientes atteintes d'un cancer du col utérin d'origine de la wilaya de Médéa, prises en charge au niveau du service d'Oncologie-Radiothérapie du CAC Blida entre Janvier 2015 à Décembre 2019.

L'évaluation des activités de dépistage a estimé sur 17696 frottis cervico-utérin entre 2015 et 2019, Sur l'échantillon global le taux de participation des femmes de Médéa et 3.25% de la totalité des femmes. La dysplasie représente 11.86% de la totalité de frottis avec l'âge moyen de dysplasie et 45 ans. 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 clés : cancer du col de l'utérus, Epidémiologie, étude rétrospective. Papillomavirus humain, le dépistage du cancer.

الملخص

يعد سرطان عنق الرحم ثاني أكثر أنواع السرطانات النسائية شيوعًا التي تستهدف الإناث في الجزائر، وبالتالي يمثل مشكلة صحية عامة خطيرة.

تعد عدوى فيروس الورم الحليمي البشري من أكثر أنواع العدوى المنقولة جنسيًا، والمعروفة بأنها السبب الرئيسي لسرطان عنق الرحم. في حين أن معظم حالات عدوى فيروس الورم الحليمي البشري غير مرئية وعابرة ، يمكن أن تؤدي العدوى التناسلية المستمرة مع بعض الأنماط الجينية الفيروسية إلى الإصابة بسرطان عنق الرحم.

في عملنا البحثي ، أجرينا مسحًا وبائيًا بأثر رجعي حول نشاط الكشف عن آفات سلائف سرطان عنق الرحم في ولاية المدية باستخدام بيانات من مديرية الصحة بالمدية للسنوات من 2015الى 2019 بإجمالي عدد مسحات هو 17696. كما أنشأنا دراسة بأثر رجعي على 55 مريضًا مصابين بسرطان عنق الرحم من ولاية المدية ، بدعم من قسم الأورام والعلاج الإشعاعي في البليدة في فترة ممتدة بين جانفي 2015 إلى غاية ديسمبر 2019.

قدر تقييم الفحص ب 17696 مسحة عنق بين 2015 و 2019بمعدل مشاركة 3.25٪ بالمائة لنساء ولاية المدية. يمثل خلل التنسج 11.86٪ من مجموع المسحات بمتوسط عمر 45 عامًا. تؤكد نتائج دراستنا دور العديد من عوامل الخطر مثل سن الزواج المبكر ، والتعددية ، وسن الحمل الأول ، واستخدام وسائل منع الحمل في تطوير هذه الحالة المرضية. ومع ذلك، يجب استكمال هذه النتائج بدراسات أخرى أجريت على مجموعات أخرى و دمج معلومات أخرى.

الكلمات المفتاحية: سرطان عنق الرحم ، وبائيات ، دراسة بأثر رجعي. فيروس الورم الحليمي البشري، فحص السرطان

Abstract

Cervical cancer is the second most common gynecological cancer targeting the female population in Algeria, and therefore represents a serious public health problem.

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

In our research work, we carried out a retrospective epidemiological survey on the activity of screening for lesions precursors of cervical cancer in the wilaya of Médéa, using data from the DSP Médéa for the years 2015- 2019 with a total number of smears is 17,696. We have also established a retrospective study on 55 patients with cervical cancer of origin from the wilaya of Médéa, supported at the level of the Oncology-Radiotherapy department of the CAC Blida between January 2015 to December 2019.

The evaluation of screening activities estimated on 17,696 cervico-uterine smears between 2015 and 2019, on the overall sample the participation rate of women from Médéa and 3.25% of all women. Dysplasia accounts for 11.86% of all smears with the mean age of dysplasia of 45 years. The results of our study confirm the role of several risk factors such as age of early marriage, multiparity, age of first pregnancy and the price 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.

Keywords: cervical cancer, Epidemiology, retrospective study Human papillomavirus, cancer screening,

Introduction

Introduction :

Le cancer du col de l'utérus (CCU) figure au troisième rangdes cancers féminin en termes d'incidence à l'échelle mondiale après le cancer du sein et le cancer du poumon par environ 569 847 nouveaux cas en 2018. En Algérie il demeure un véritable problème de santé publique avec une estimation, d'environ1594nouveaux cas et environ 1066 décès par an. **(GLOBOCAN 2019)**

L'infection par le HPV est à l'origine de 5% des cancers humains et de 30% de tous les cancers causés par des agents infectieux **(Vonsky et al 2019).** Le type de HPV à haut risque peut provoquer un cancer anogénital, comme le col utérin, le cancer du vagin, du pénis et de l'anus et un certain sous-ensemble de cancer de la tête et du cou ; à savoir cancer de l'oropharynx **(Steinbach et al 2018)**, La cause majeure de CCU est l'infection par les papillomavirus humains **(Beaudin et al 2015).** Souches HPV à haut risque, tels que HPV-16, HPV-18 et autres, sont présents dans plus de 95% de tous les échantillons cervicaux anormaux de cytologie **(Monory-García et al 2011)**. La plupart des infections cervico-vaginales au HPV sont asymptomatiques et ne produit aucune anomalie cytologique. Les infections par HPV sont communes tout au long de la vie adulte chez les femmes sexuellement actives, mais disparaissent le plus souvent spontanément **(HAS 2013)**. Cependant, les infections persistantes avec certains HPV à haut risque sont souches peuvent provoquer le CCU **(Monory-García et al 2011)** seulement 10% environ 15% des individus infectés établissent une infection persistante à vie **(Joseph et al 2018)**

Le dépistage par pratique régulière du frottis cervico-vaginal permet de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter à un stade précoce. Le diagnostic se base sur le trépiedcyto-colpo-histologieoù l'étude anatomopathologique reste primordiale soit pour affirmer le diagnostic, évaluer le degré de malignité, fournir les éléments conditionnant le pronostic **(ECHAFI 2019).**

À travers cette étude rétrospective, nous allons étudier l'activité de dépistage de CCU dans la wilaya de Médéa et les patientes de Médéa qui ont été développé un cancer invasif et traité ou niveau de CAC BLIDA. Pondons une période de 5 ans entre 2015- 2019.Pour objectif d'évaluer l'activité de dépistage et donner l'incidence de cancer du col utérin dans la région de Médéa.

Chapitre I :

Bases anatomiques et histologiques

I.1. l'appareil génital de la femme :

L'appareil génital de la femme a comme fonction la reproduction de l'espèce humaine, cette appareil est composé du vagin qui communique avec l'utérus par le col de l'utérus et les deux trompe communiquent à leurs extrémité (le pavillon) avec les ovaires qui libèrent chaque mois une ovule (l'ovulation), la fécondation se déroule au niveau des trompes et donne naissance à une « cellule-œuf » qui progresse ensuite jusqu'au corps au sein duquel l'embryon va se développer puis devenir fœtus. **(Young et Stevens 2008)**

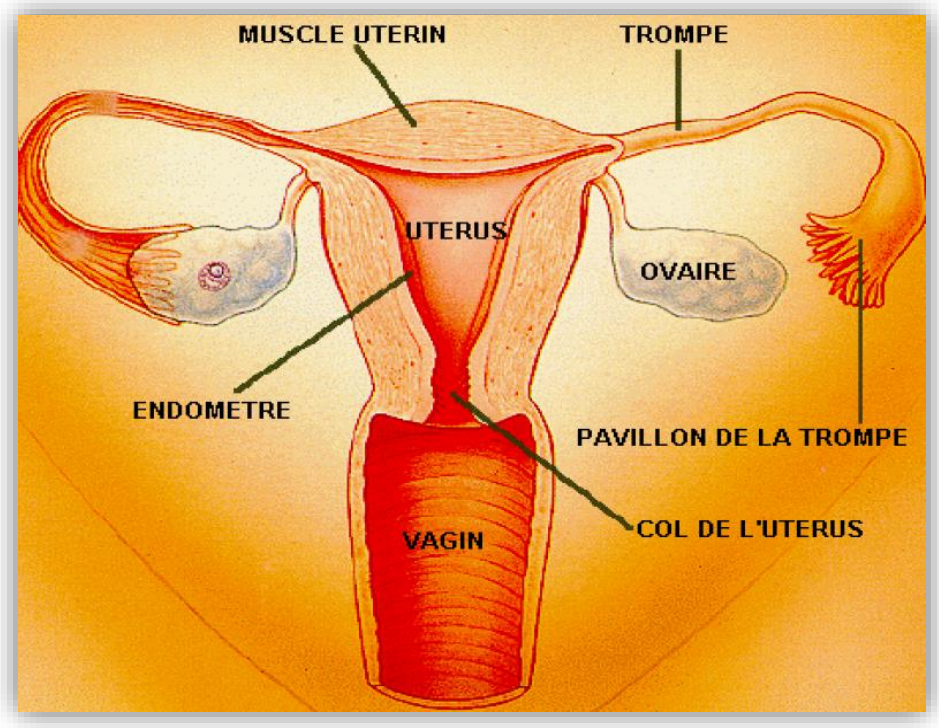


Figure 1 : Appareil génital de la femme. **(Bouhadef et al 2016)**

I.2. anatomie de col de l'utérus :

Le col utérin est la portion fibromusculaire basse de l'utérus. Il est de forme cylindrique ou conique, et mesure de 3 à 4 cm de long pour 2.5 cm de diamètre. La portion du col s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe est appelé "exocol". La portion du col située à l'intérieur de l'orifice externe est appelée "endocol", à la limite de l'endocol et de l'exocol, se trouve la zone de jonction. Le canal endocervical traverse l'endocol et met en relation la cavité utérine en haut et le vagin en bas. **(Sellors et Sankaranarayanan 2004)**



Figure 2 : schéma descriptif de l'utérus. **(Chiah. 2014)**

I.3. Histologie de col de l'utérus :

Le col de l'utérus est tapissé par deux types d'épithélium :

- Épithélium pavimenteux (appelé également épithélium malpighien) qui tapisse l'exocol.
- Épithélium cylindrique (appelé également épithélium glandulaire) qui tapisse l'endocol.
- Zone de jonction pavimento-cylindrique **(JPC)** séparant les 2 types d'épithélium **(Sankaranarayanan et Wesley2004)**

L'exocol : Il est tapissé par un épithélium pavimenteux stratifié, non kératinisant, riche en glycogène, à peu près identique à celui qui tapisse la paroi vaginale. Opaque, et de couleur rose pâle avant la ménopause, il est constitué de plusieurs couches de cellules. Sa couche inférieure (basale), constituée de cellules rondes, est fixée à la membrane basale qui sépare l'épithélium du stroma fibromusculaire sous-jacent. Les cellules basales se divisent et se différencient pour former les couches cellulaires parabasales intermédiaire et superficielle. La maturation de l'épithélium pavimenteux du col dépend des hormones féminines : les œstrogènes. C'est pourquoi, après la ménopause, l'épithélium s'amincit et s'atrophie. Il apparaît alors pâle et sec, avec des pétéchies sub-épithéliales, car il est fragilisé et facilement blessé. **(Sellors etSankaranarayanan2004 ; Sankaranarayanan et Wesley 2004)**

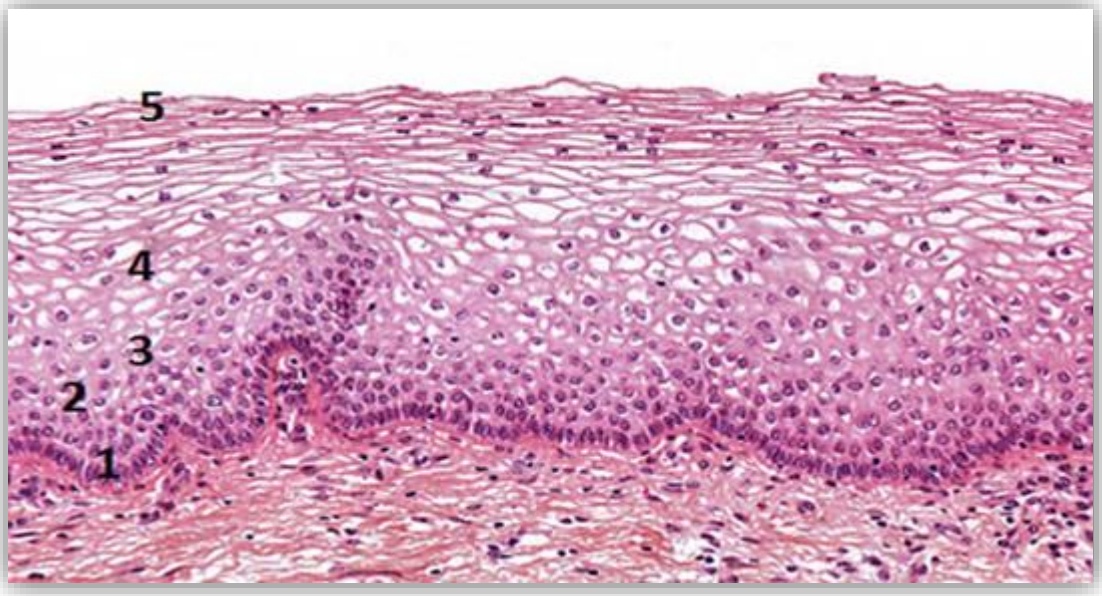
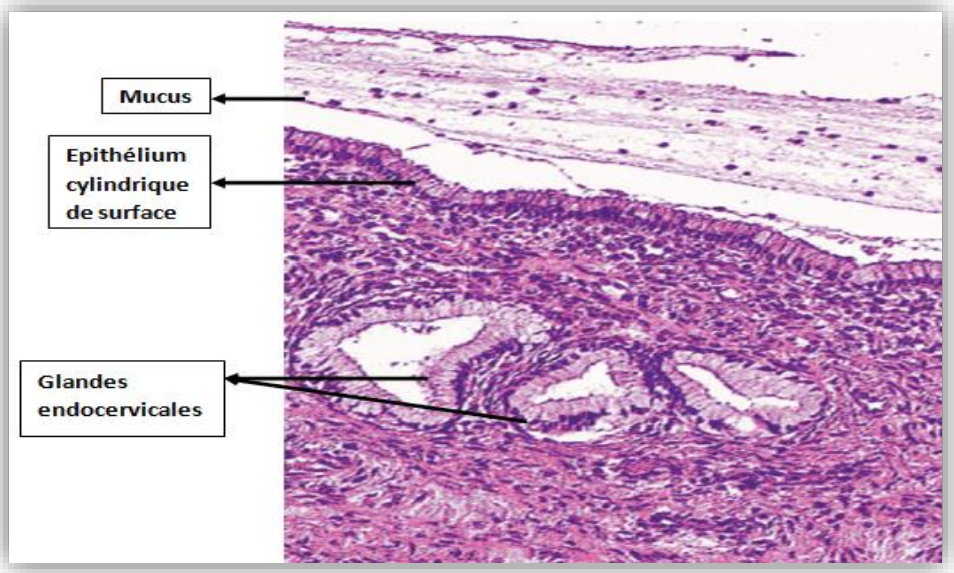


Figure3 : Epithélium de l'exocol **(Young et al 2013)**

1 : cellules basales, **2** : cellules parabasales, **3** : cellules intermédiaires, **4** : cellules superficielles profondes, **5** : cellules superficielles proprement dites.

L'endocol : Il est tapissé par un épithélium cylindrique uni-stratifié mucosécrétant, qui est moins épais que l'épithélium pavimenteux de l'exocol. Cet épithélium cylindrique est constitué d'une seule couche de cellules hautes reposant sur la membrane basale de couleur sombre à la coloration. Il s'invagine également dans le stroma cervical, provoquant la formation de cryptes endocervicales (appelées glandes endocervicales) **(Sellors et Sankaranarayanan 2004)**

Pendant le cycle menstruel, l'épithélium endocervical subit des changements cycliques dans l'activité sécrétoire. Dans la phase proliférative, l'augmentation des niveaux d'œstrogène favorise la sécrétion de mucus mince et aqueux qui permet le passage de spermatozoïdes dans l'utérus au moment de l'ovulation. Après l'ovulation, la mucus cervicale devient très visqueux formant un bouchon qui empêche l'entrée de micro-organismes (et spermatozoïdes) du vagin. **(Young et al 2013)**



Figue 4 : Epithélium simple prismatique glandulaire muquo-sécrétant de l'endocol. **(Young et al 2013)**

La jonction pavimento-cylindrique : elle correspond exactement à l'orifice cervical externe, se présente sous la forme d'une ligne étroite marquée par une dénivellation à cause de la différence d'épaisseur entre les épithéliums pavimenteux et cylindrique. Cette jonction est très mouvante, et c'est la partie la plus fragile du col qui s'infecte et s'ulcère facilement. **(Sellors et Sankaranarayanan 2004)**

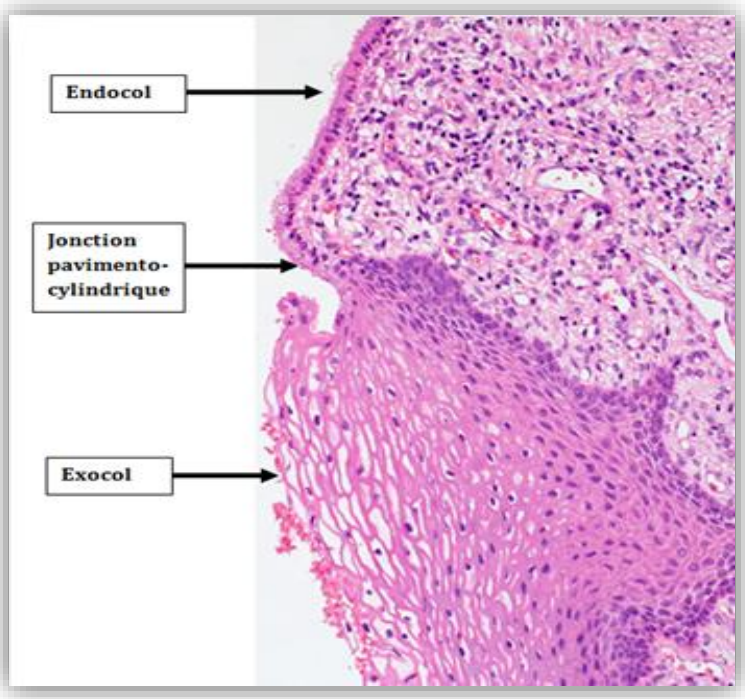


Figure 5 : Jonction pavimento-cylindrique. **(Kurita et al 2019)**

Chapitre II:
Pathogénie du cancer du col

II.1. Définition du cancer du col de l'utérus :

Le cancer du col de l'utérus est une néoformation tissulaire due à une prolifération cellulaire excessive, anormale, anarchique et autonome, détruisant le col avec envahissement local et à distance, responsable d'un taux élevé de morbidité variable selon les régions. **(Riotton et Christopherson 1973).** 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 et les adénocarcinomes, se prennent naissance dans les cellules glandulaires avec 10% à 20% des cancers. Il existe également d'autres formes histologiques très rares : sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires. **(HSA 2010)**

III.2. Facteurs de risques pour le développement de cancer du col de l'utérus :

2.1. Facteurs principales au viraux :

L'infection par HPV est reconnus comme les agents étiologiques responsables de plus de 99% des CCU beaucoup plus l'infection par un HPV HR est nécessaire, les deux principales souches de HPV qui sont HPV16 et HPV18 contribuent principalement au développement du CCU. L'ADN du HPV a été trouvé et présent dans environ 90% de tous les cancers du col utérin **(Faridi et al 2011 ; ECHAFI 2019).** La charge virale et l'intégration du génome virale dans les chromosomes de la cellule-hôte représentent des facteurs primordiaux pour la persistance et la progression de la maladie. **(Faridi et al2011)**

2.2. D'autres facteurs :

2.2.1. Facteurs de l'hôte :

a. L'âge : De nombreuses recherches ont montré l'effet de l'âge sur la présence de cancer du col de l'utérus. Ainsi, les femmes de plus de 45-50 ans sont plus à risque de développer un cancer. Ceci s'explique par le fait que le développement de lésions se fait sur une longue période suivant l'infection par un HPV HR. En effet, le stade du cancer est atteint en moyenne 10 à 20 ans après le début de l'infection (**Alain et al 2010).**

b. la prédisposition génétiques et épigénitique : D'un point de vue génétique, certaines personnes seront prédisposées au CCU. Comme tous les autres types des

cancers la prédisposition génétiques et épigénitique tell que la perte de gènes suppresseurs de tumeurs et l'activation des oncogènes peuvent également jouer un rôle important. Pour la carcinogenèse cervicale. **(Faridi et al. 2011)**

2.2.2. Facteurs environnementaux :

a. le tabagisme : Le tabac est un carcinogène reconnu qui cause la transformation des cellules de l'hôte. Dans le contexte du col de l'utérus, celui-ci pourrait agir comme un cocarcinogène qui augmenterait le risque de développer le cancer. **(Faridi et al. 2011)**

b. contraceptions : l'utilisation intensive de contraceptifs oraux et l'administration d'hormones stéroïdes. (œstrogènes et progestérone) jouent un rôle dans l'initiation et le développement réussi de la progression de la maladie. Il a été rapporté que les femmes qui prennent de l'œstradiol développent des lésions HSIL (haut garde) qui conduisent finalement à une lésion progressive ; L'œstrogène affecte également la réponse immunitaire. (**Faridi et al. 2011)**

c. la multiparité : elle a montré que les changements des hormones pendant la grossesse qui ont montré à leur tour un risque élevé de CCU chez les femmes ayant une parité élevée. Sur le d'autre part immunosuppression liée à la grossesse avait plus d'affinité pour le risque de nouvelles infections au HPV pendant la grossesse ; corps est incapable d'éliminer le déjà infections existantes le rendant plus vulnérable au risque de progression néoplasique. En outre, l'âge précoce de la première grossesse favorise le développement des néoplasies cervical. Le CCU est plus fréquent dans les grossesses précoces. **(Faridi et al 2011)**

d. L'immunosuppression ou certaines infections : que ce soit en raison d'un traitement immunosuppresseurs (en cas de transplantation ou de lupus) ou Présence d'autres infections sexuellement transmissibles (IST)en raison de l'infection par le VIH ou *Chlamydia trachomatis* ou virus de l'herpès…etc. qui peuvent agir comme des cofacteurs pour le développement de lésions du col de l'utérus.**(Faridi et al 2011 ; Beaudin et al 2015)**

e. Absence de dépistage : Le risque de cancer cervical le plus élevé est observé chez les femmes qui n'ont jamais eu de test de dépistage et chez celles qui n'ont eu qu'un seul examen de dépistage datant de plus de cinq ans. L'absence de surveillance joue donc un rôle prépondérant dans la survenue d'un CCU. **(Riethmuller2013)**

f. Comportement sexuel : c'est le facteur le plus important pour la croissance de cette tumeur maligne. L'âge précoce du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels (multiple), les rapports réguliers avec un partenaire ayant des antécédents d'infections sexuellement transmissibles ou des antécédents de cancer associé au virus HPV chez un partenaire sexuel. Ils sont autant de facteurs de risque d'infection à HPV. **(Faridi et al 2011 ; Roncin et Touzalin 2009)**

II.3. Les papillomavirus humains HPV :

Les papillomavirus humains constituent un groupe des virus appartenant à la famille des *papillomaviridae*. Plus de 200 génotypes de papillomavirus ont été retrouvés chez l'être humain, Les HPVs sont des virus non enveloppés **(Patrick et Laimonis 2007),** de petite taille, très résistants, non lytique se divisent uniquement en Kératinocytes épithéliaux. Leurs génomes composent d'une molécule d'ADN double brin circulaire constituée d'environ 8000 paires de nucléotides. **(Faridi et al2011 ; Nagayasu et al 2015)** entouré d'une capside icosaédrique de 72 capsomères. Il a un diamètre d'environ 50 à 55 nm et un poids moléculaire de 5 à 106 Da. **(Vonsky et al 2019)**

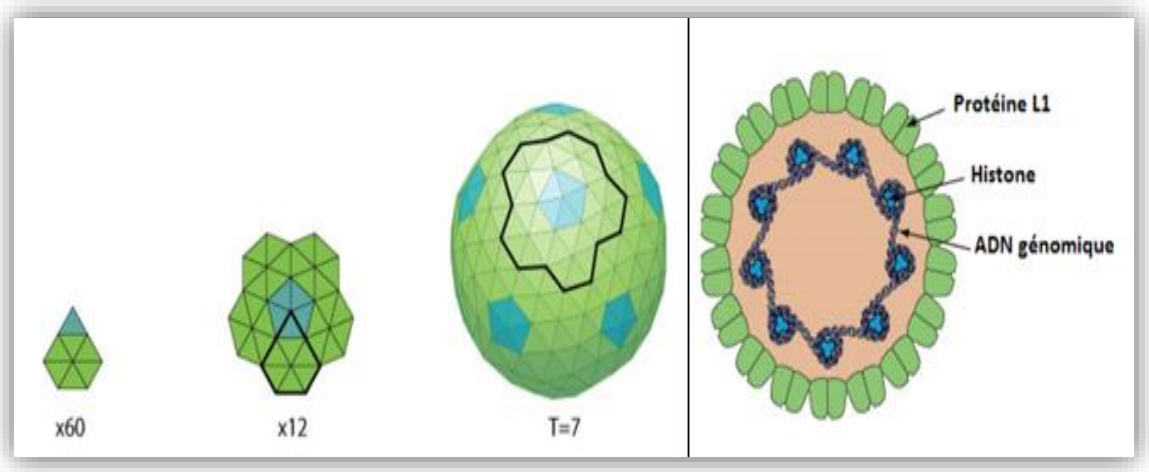


Figure 6 : la Structure de la capside des papillomavirus **(Belnap et al 1996)**

3.1. Le génome du HPV

L'organisation génomique de tous les papillomavirus est très similaire. Le génome viral représente un ADN circulaire double brin associé à des protéines de type histone.

Le génome contient trois régions fonctionnelles. Selon le type, il a généralement 8 cadres de lecture ouverts(ORF).

Le génome du HPV code pour les gènes précoces (la région précoce E). (E1, E2, E4, E5, E6 et E7) et la région tardive (L) ; code pour les gènes delà grande protéine de capside structurales, (L1) et petites protéine de capside (L2) **(Vonsky et al 2019; Steinbach et al 2018)** et la région tardive réglementaire non codante (long control région LCR). C'est une longue région de contrôle située entre E et L qui est nécessaire pour la réplication normale du virus. Contient un ensemble d'éléments cis contrôlant la réplication et la transcription de l'ADN viral, en particulier l'origine de la réplication (ori). Elle est aussi responsable le contrôle de l'expression des gènes E2 et E1 **(Faridi et al 2011 ; Vonsky et al 2019).** Les principales protéines codées par le génome viral sont soit structurelles, comme les protéines de capside L1 et L2, soit fonctionnelles comme les protéines E1 et E2 impliquées dans la réplication de l'ADN viral. Les protéines restantes (E4, E5, E6 et E7) ne sont pas codées par tous les papillomavirus et peuvent être con considéré comme des «embellissements évolutifs» **(Vonsky et al 2019)**

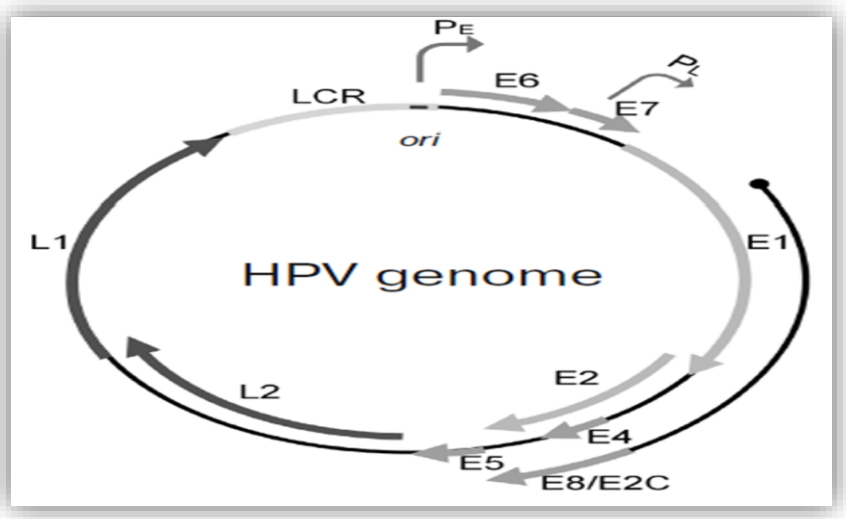


Figure 7 : le génome du papillomavirus humain sur l'exemple de l'ADN circulaire double brin. **LCR** : longue région de contrôle ; **PE** : promoteur précoce ; **PL** : promoteur tardif ;

Ori : site d'initiation de la réplication. **(Vonsky et al 2019)**

3.1.1. Protéines précoces :

a. Protéine E1 :

ORF E1 C'est la deuxième séquence la plus conservée du génome du HPV. La protéine E1 agit comme une hélicase ; qui permet de séparer les deux brins d'ADN avant l'initiation de

la réplication. **Il lie et déroule l'ADN viral circulaire**, le rendant accessible au complexe de réplication cellulaire (l'intégration du génome virale)

La protéine E1 contribue également à la formation de cassures d'ADN dans la chromatine de la cellule hôte, facilitant intégration virale. Il peut aussi associée avec la protéine E2 et la formation complexe E1-E2 qui permet la liaison à ori (origine de réplication)pour initier la réplication ; le complexe joue le rôle d'un facteur de transcription pour E6 et E7. **(Vonsky et al 2019 ; Beaudin et al 2015).**

b.Protéine E2 :

La protéine E2 est codée par l'ORF E2. Il agit comme le «chargeur» d'hélicase E1. De plus, E2 relie l'ADN viral à la chromatine de la cellule au moment de la division cellulaire. II et réprimer la transcription des gènes précoces E6 et E7, donc il joue un rôle important dans le contrôle de la carcinogénèse induite par les oncoprotéine E6 et E7 **(Vonsky et al 2019)**

c. Protéine E4 :

La protéine E4 est synthétisée en grande quantité dans les couches épithéliales suprabasales et granulaires. Le gène E4 est classé comme gène précoce, mais son expression se fait tardivement. Elle intervient essentiellement dans la maturation et relargage des particules virales. Il facilite l'encapsidation du génome et favorise la maturation, la diffusion et la libération des virions. **(Nagayasu et al 2015 ; Vonsky et al 2019 ; Beaudin et al 2015)**

E5, E6, et E7 dit les gènes précoce a haute risque**.** Ils peuvent être considérés comme des gènes «accessoires» qui ont évolué pour faciliter la réplication dans l'épithélium stratifié. Ils codent pour des protéines qui modifient l'environnement cellulaire **(Nagayasu et al 2015).**

NB : Les protéines, E5, E6, et E7, ne seront pas décrites dans ce titre. Elles seront donc approfondies dans La progression vers une lésion précancéreuse.

3.1.2. Protéines structurales :

Les gènes virales tardives L1 / L2 : Code pour les protéines structurales pour la fonction virale tardive et la formation de particules virales complètes **(Nagayasu et al 2015 ; Faridi et al 2011).** Ils sont exprimées en quantité importante uniquement au sein

des cellules les différenciées des couches supérieures de l'épithélium. **(Beaudin et al 2015)**

a. La protéine L1 :

ORF L1 c'est la séquence nucléotidique la plus conservée dans le génome de HPV. Elle est utilisée pour la classification phylogénétique des types et les sous- types HPV, elle est à la base des vaccins actuellement sur le marché à cause de ses propriétés immunogéniques **(Vonsky et al 2019)**. La protéine L1 est la protéine majeure de la capside virale. La principale protéine d'enveloppe du virus. Elle se lie au génome viral pour l'encapsider par sa capacité de s'auto-assembler en virus-like particles (VLPs) et former des virions infectieux. Elle permet aussi l'entrée des virions dans une nouvelle cellule-hôte. **(Beaudin et al 2015)**

b. La protéine L2 :

La protéine L2 est la protéine mineure de la capside, Impliquée dans la stabilisation de la capside virale. Elle se localisant à l'intérieur de celle-ci. Elle est responsable de l'encapsidation du génome viral. Elle est impliquée dans l'échappement des particules virales aux endosomes et le transport du génome viral au noyau de la cellule-hôte **(Vonsky et al 2019)**

3.2. Tropisme

Les HPVs ont un tropisme épithélial malpighiens de la peau et la muqueuse. Ciblent les cellules souches situées dans la couche basale, résultante de l'expression spécifique de intégrines α6 et α6β4 aux kératinocytes basaux de l'épithélium qui assurent un cycle virale complet en suive leur processus de différentiation **(Beaudin et al 2015)** avec une transformation des Kératinocytes en koïlocytes. Les HPV ont un tropisme préférentiel pour les cellules métaphasiques des JPC et induisent un effet cytopathogène caractéristique **(HAS 2013).** La plupart des cancers du col de l'utérus surviennent dans la zone de transformation cervicale. La jonction pavimento-cylindrique JPC est maintenue par un type spécialisé de cellule souche tissulaire connue sous le nom de cellule de réserve. Ces cellules peuvent générées l'épithélium cylindrique de l'endocol ou l'épithélium stratifié de l'exocol. **(Nagayasu et al 2015)**

3.3. Cycle de réplication viral :

3.3.1. Entrée du virus dans la cellule-hôte

a. L'attachement :

Les HPVs sont des parasites intracellulaires qui infectent les «jeunes» Kératinocytes indifférenciés de la couche basale dans les zones de l'épithélium endommagé. Les dommages épithéliaux permettent aux HPV d'accéder aux Kératinocytes de la membrane basale, Une fois que Le HPV atteint la matrice extracellulaire, les protéases extracellulaires déclenchent des changements conformation dans la capside virale **(Joseph et al 2018)** et de se lier au facteur d'attachement extracellulaire HSPG (protéoglycane sulfate d'héparine)via la protéine majeure de capside L1. Il en résulte l'attachement primaire et la liaison du virus aux cellules de la couche basale. La liaison entraîne des changements dans la conformation de la capside et ferait potentiellement apparaître un domaine de liaison c'est le domaine 17 mineure de la protéine L2pour un second récepteur plus spécifique que le HSPG, qui conduit à la liaison de la capside aux récepteurs cellulaires, en particulier aux intégrines α6 et α6β4, impliquées dans l'adhésion des Kératinocytes au collagène de derme qui facilite l'internalisation du virus. **(Vonsky et al 2019 ; Beaudin et al 2015)**

b. L'internalisation :

L'internalisation ultérieure du virus dans les structures vacuolaires se produit par l'endocytose est médiée par la clathrine ou la cavéolinele choix de la vois d'endocytose dépond ou génotype d'H. **(Vonsky et al 2019 ; Beaudin et al 2015)** les virus se déplacent le long de la voie endocytaire vers les endosomes tardifs acides / lysosomes, et les trafics rétrogrades à travers le Golgi pour atteindre le noyau. Pendant le trafic intracellulaire, une grande majorité des particules virales sont dégradées et éliminées par l'autophagie de l'hôte. L'enveloppe nucléaire pose une autre barrière physique à l'ADN du HPV entrée dans le noyau. La rupture de l'enveloppe nucléaire pendant la prométaphase est nécessaire pour établissement réussi de l'infection au HPV. **(Joseph et al .2018)**

3.3.2. La phase de maintenance du génome viral :

a. la décapsidation et la prolifération :

Après l'internalisation du virus, la perturbation des ponts disulfure de la capside virale va entraîner la décapsidation et la libération de l'ADN viral.

Le HPV est incapable de s'auto-répliquer en raison du manque de ses propres polymérases ; cela rend son cycle de vie totalement dépendant de la machinerie de la cellule hôte. L'ADN viral subit le premier cycle de réplication (indépendamment du cycle cellulaire) qui produit jusqu'à 50 100 copies du génome viral par cellule. Pendant cette phase d'infection, le génome viral est maintenu sous forme épisomale. Aucune autre réplication d'ADN ne se produit, les protéines E1 et E2sont essentiels pour cette amplification initiale **(Nagayasu et al 2015).**Ils participent ainsi au contrôle du nombre de copies du génome viral, à forte concentrationE2 agit comme un répresseur en empêchant la fixation d'autres facteurs de transcription .Donc le nombre de copies génomes reste constant. L'expression des protéines virales est minime. **(Vonsky et al. 2019 ; Shiyuan et Laimonis2018)**

b. Linéarisation :

Linéarisation C'est l'intégration du génome virale au chromosome. Qu'il se fait préférentiellement dans des régions de grande instabilité génomique appelées (Common fragile sites CFS), il peut influencer le fonctionnement des gènes situés dans la ou les régions d'intégration. Dans plus de 70% des cancers associés au HPV et dans 90% des tumeurs de CCU. Il est considéré comme un événement clé dans la cancérogenèse ; Bien que l'intégration du génome viral soit importante pour la transformation cellulaire.**(Nagayasu et al 2015 ;Vonsky et al 2019; Steinbachet al 2018 ; Beaudin et al 2015)**

3.3.3. Amplification :

Toutes les protéines précoces sont exprimées durant cette phase.Les protéines E6 et E7 visent principalement à modifier l'environnement cellulaire pour permettre l'amplification du génome viral, principalement elles entraînent la rentrée de phase S dans les couches épithéliales supérieures. Amplification du génome se produit lorsque la cellule infectée passe d'une phase S à la phase G2 avant de s'engager dans une différenciation complète. Dans le cas des types à haut risque, E6 et E7 semblent également conduire à la prolifération cellulaire dans les couches basales et parabasales **(Nagayasu et al 2015)** Lorsqu'un kératinocyte infecté pénètre dans le compartiment de différenciation, l'expression des gènes viraux précoces et

tardifs et la réplication de l'ADN viral sont fortement activées, le nombre de génomes viraux est augmenté à plusieurs milliers de copies par cellule. **(Vonsky et al 2019 ; Shiyuan et Laimonis 2018)**

3.3.4. L'assemblage et relargage des virions :

L1 et L2 vont permettre l'encapsidation du génome viral. Par la suite, les virions formés seront relâchés à la surface de l'épithélium, E4 jouant un rôle dans la perturbation du réseau de cytokératine et les modifications du cytosquelette associées au trafic intracellulaire des constituants viraux, permet d'améliorer l'efficacité de la libération du virus. Les virions ne se forment que dans des cellules totalement différenciées de la couche épithéliale externe **(Vonsky et al 2019 ; Shiyuan et Laimonis 2018)** La libération de virions s'accompagne de la mort de cellules différenciées, Donc l'infection par HPV propager via la desquamation des cellules de l'épithélium **(Beaudin et al 2015)**. L'effet cytopathogène est lié à la multiplication virale se traduit par la présence de koïlocytes, qu'elles sont visibles sur le FCV, et aussi elles sont symptomatologique d'une infection par HPV. **(Beaudin et al 2015)**

3.4. Les différentes formes d'infection à HPV :

Les différents types de cycle virale des HPVs est lié au programme de différenciation des cellules infectées ; ce qui implique l'existence d'une coordination entre l'expression des gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium. Il y a deux types principaux d'infection peuvent être définis sur la base de l'expression des gènes viraux dans la cellule infectée. **(Beaudin et al 2015)**

3.4.1. Infection transitoires ou productive :

C'est la phase productive non persistant. Qu'elle est influencée par certains facteurs endogènes et exogènes. Le virus se réplique sons s'intégrer au génome de la cellule infectée, L'ADN viral persiste sous forme épisomique et dans la plupart des cas (Représente jusqu'à 90% des infections à HPV).cela permet la production des particules virales complètes dans les cellules superficielles de l'épithélium et la propagation des virus **(Beaudin et al 2015).** Il est caractérisé par l'accumulation de virions HPV à l'intérieur des cellules non divisibles différenciées «Infection aiguë». **(Vonsky et al 2019)**

3.4.2. Infection transforment ou non productive :

C'est une infection latente qui se développe dans les trois premiers mois ou elle peut restent non détectés pendant des années. De nombreux papillomavirus minimisent le risque de clairance immunitaire en provoquant des infections asymptomatiques chroniques car ils ne tuent pas la cellule hôte mais l'utilise plutôt comme réservoir. Elle est accompagnée de production de virions avec une expression génétique virale limitée **(Nagayasu et al. 2015).**

L'impact d'expression de gènes viraux est impliqué sur la prolifération cellulaire, la Capacité induire une immunosuppression locale et d'oncogènècitè**.** Ce type d'infection se produit après ou de manière concomitante à une infection aigue productive dans les couches basales. Le matériel génétique du HPV s'intègre dans ADN de cellule hôte. Il n'est identifié qu'occasionnellement. Conduit à une instabilité chromosomique et à des anomalies qui persistent et des néoplasies **(Beaudin et al 2015 ; Vonsky et al 2019 ; Faridi et al 2011).** En fait, ces infections doivent être considérées comme des «infections non productives ou avortées». Il a été rapporté que plusieurs facteurs tels que le type de cellule, l'hormone ainsi que les cytokines inflammatoires contrôlent l'expression des gènes viraux. Dans cet esprit, il est clairement important de comprendre comment l'environnement épithélial, le type cellulaire et l'immunité de l'hôte agissent ensemble pour conduire au néoplasie. **(Nagayasu et al 2015)**

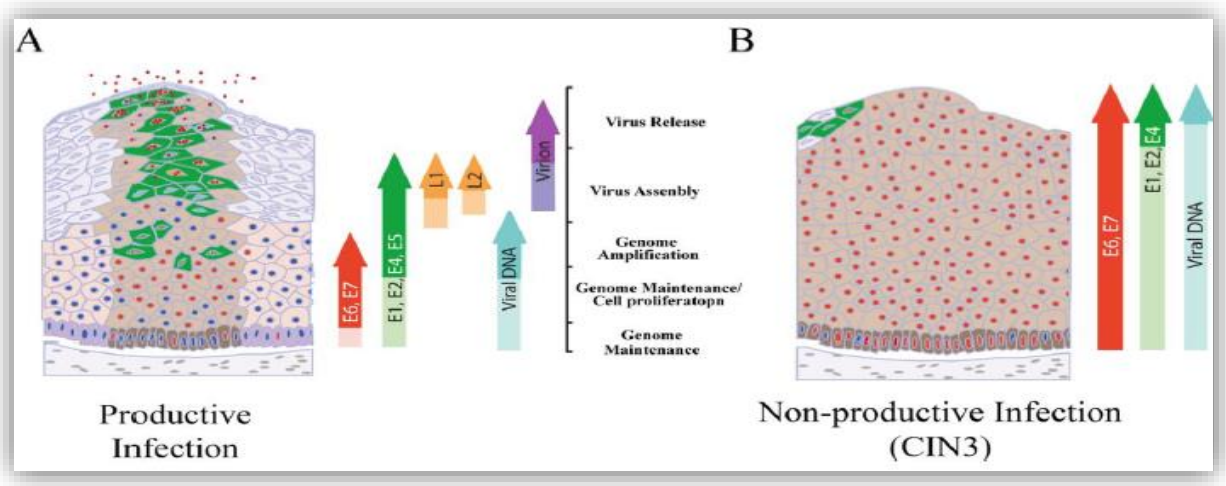


Figure 8: Régulation et déréglementation du cycle de vie des alpha-papillomavirus à haut risque. **(Nagayasu et al 2015).**

3.5. Progression vers une lésion précancéreuse :

L'histoire naturelle du cancer du col se déroule selon un continuum lésionnel, de lésions intraépithéliales précancéreuses, faisant suite à une infection persistante par un papillomavirus à haut risque oncogène. Ces lésions, se développent préférentiellement au niveau de la zone

de jonction cervicale et sont considérées comme les changements morphologiques les plus précoces associés au CCU **(Bernard et Daniel 2005)** Les différentes classifications des lésions sont rapportés dans l'**Annexe I**. On peut caractériser les lésions d'après une classification histologique ou cytologique :

La classification histologique : Le néoplasie cervical intra-épithéliale (CIN) est classé en trois grades (CIN1, CN2, CIN3) en fonction de la hauteur des atteintes. Certaines sont des stades facultatifs (CIN1 et CIN2) et d'autre des étapes nécessaires(CIN3) à l'apparition d'un CCU.

La classification cytologique : Elle est basée sur le système de Bethesda 2001, qui divise plutôt les lésions pré invasives en deux groupes. Les lésions de bas-grade ou (L-SIL) : (Low Squamous Intra epithelial Lesion) lésions malpighiennes intra épithélial de bas grade correspondant à CIN1 et sa présence est détectée par la mise en évidence de koïlocytes pathognomoniques de ce virus. Et les lésions de haut-grade (H-SIL) : (High-Squamous Intra epithelial Lesion) lésions malpighiennes de haut grade regroupant CIN2 et CIN3**. (HAS 2010 ; Bernard et Daniel 2005)**

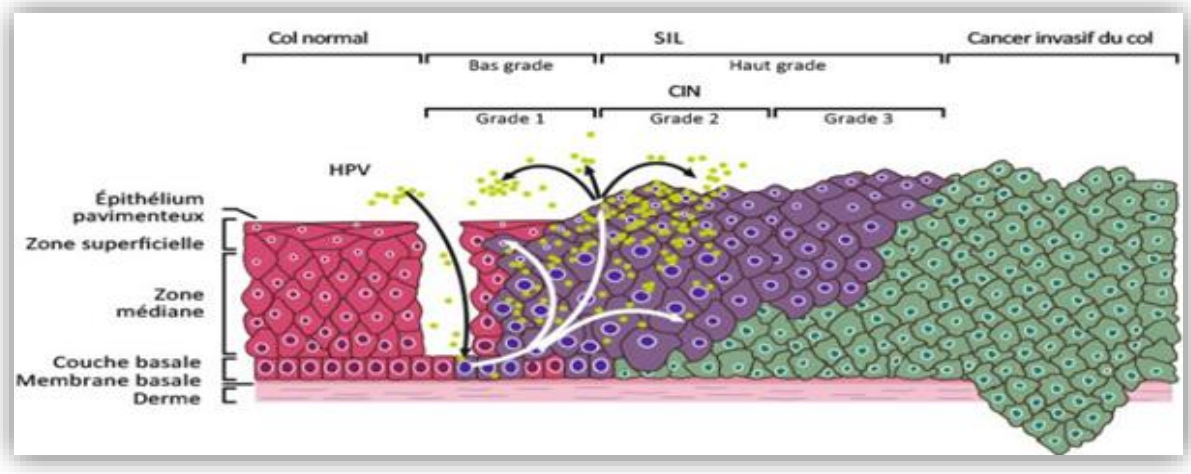


Figure 9 : Evolution de l'épithélium normal vers un cancer invasif **(Clara et woondman 2007)**

La protéine E6 :

Protéine E6 n'appartient pas aux protéines structurales et n'a aucune activité enzymatique. La principale cible cellulaire de l'E6 est la protéine suppresseur de tumeur p53 qui joue un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire en contrôlant les passages G1/S et G2/M et de même dans la réparation d'ADN, l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose**.** Dans la cellule saine le P53 est régulé naturellement par la ligase

d'ubiquitine Mdm2. Dans les cellules cancéreuses HPV positives, la régulation dépendante de Mdm2 de p53 est complètement désactivée donc le niveau de p53 est régulé par E6 **(Nagayasu et al 2015 ; Vonsky et al 2019).** Le complexe trimérique E6-E6 AP (protéine associée à E6) favorise les anomalies cellulaires par le processus de la dégradation protéolytique de p53 par la voie ubiquitine dépendante via un protéasome.

Elle en résulte inhibition l'activité transcriptionnelle de P53 qui l'inhibe à son tour la synthèse de kinase P21 qui est responsable de l'inhibition des complexes CDK/cycline **(Faridi et al 2011 ; Roncin et al 2009).**L'oncoprotéine E6 a également la propriété de pouvoir activer la télomérase qui est normalement absente dans les cellules saines, par activation transcriptionnelle du gène (hTERT) human Telomerase Reverse Transcriptase codant pour la sous-unité catalytique de la télomérase. Cette enzyme responsable immortalisation par la réplication des télomères d'ADN situés aux extrémités des chromosomes. **(Faridi et al 2011 ; Roncin et al 2009 ; Vonsky et al 2019)**

La protéine E7 :

Les fonctions E7 les plus importantes déterminant son oncogénicité sont associées au site de phosphorylation de motif de liaison de la protéine pRb (suppresseur de tumeur) qu'elle a capacité de liaison et de l'inhibition de divers facteurs de transcription, à savoir les protéines E2F-1 et cMyc activent certains des gènes essentiels nécessaires à la synthèse de l'ADN et le contrôle de la croissance. L'oncoprotéine E7 se lie avec une forte affinité aux protéines suppressives de tumeurs pRb (retinoblastoma protéine).il joue un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire, notamment en contrôlant le passage G1/S : la forme hypophosphorylée de pRb se lie et bloque l'action des facteurs de transcription E2F. Dans des cellules normales. Dans la cellule infectée par HPV l'E7 se lie au pRb forme hypophosphorylée et le dirige vers l'ubiquitination et la dégradation protéasomique, entraîne l'expression constante des complexes E2F, Par conséquence ;E7 stimule également les gènes des cyclines A, E et l'augmentation des niveaux de kinase CDK2 cycline dépendante impliqués dans l'entrée en phase S. La protéine E7 contient quatre résidus de cystéine hautement conservés et est impliqué dans les interactions avec de nombreuses protéines cellulaires, y compris p21 et p27 les inhibiteurs des CDK. Il supprime leur activité,**(Faridi et al 2011 ; Roncin 2009).** La régulation positive de l'activité CDK2 par E7 favorise l'amplification des centrosomes et une aneuploïdie, une caractéristique des cellules malignes **(Nagayasu et al 2015 ; Vonsky et al 2019).** E7 se lie directement et active ADN

méthyltransférase, ce qui conduit à l'augmentation incontrôlée du niveau de méthylation de l'ADN et perturbe la régulation épigénitique des processus cellulaires. **(Vonsky et al 2019)**

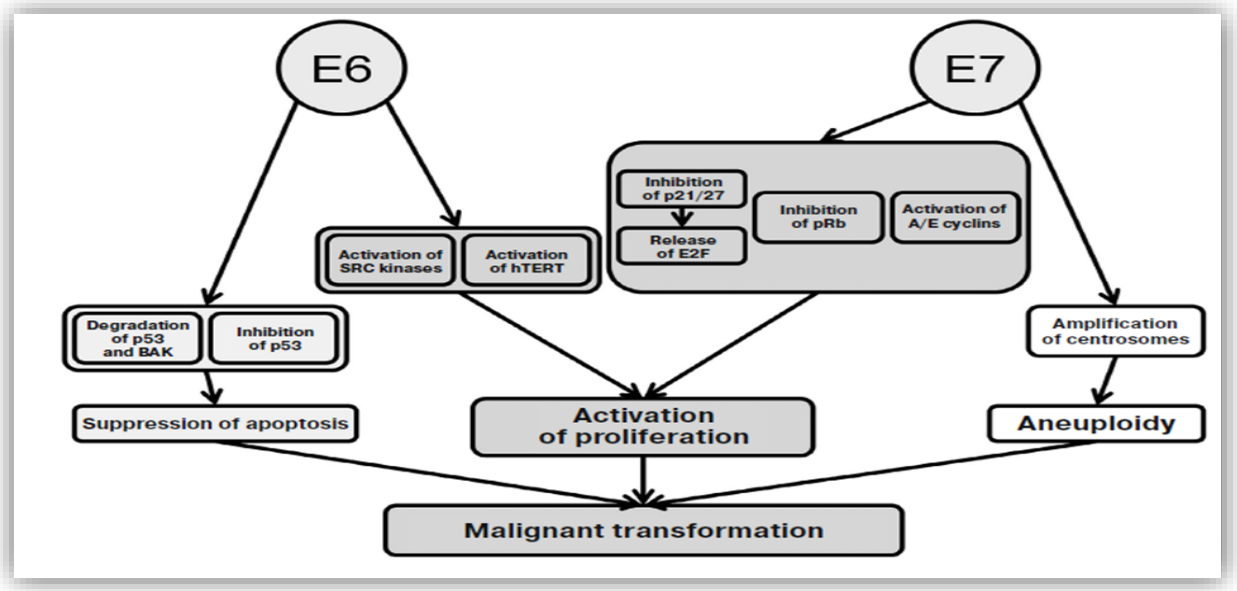


Figure 10 : Les principaux mécanismes de la carcinogenèse induite par les protéines E6/E7 d'HPV RH **(Vonsky et al. 2019).**

La protéine E5 :

Une protéine transmembranaire hydrophobe qui améliore immortalisation de la cellule infecté. **(Faridi et al. 2011)**. E5 est classé en tant que viroporine (protéine qui forme des pores dans la membrane cellulaire) capable de moduler l'homéostasie ionique. De plus .E5 joue un rôle clé dans la croissance cellulaire ; en interférant avec un certain nombre de voies de signalisation. , L'activité pro cancérigène d'E5 comprend également l'inhibition de l'apoptose induite par le ligand du facteur de nécrose tumorale (TNFL). Elle améliore aussi l'activité de transformation d'E6 et E7 en régulant les facteurs de croissance par exemple (EGF) à travers la stabilisation de récepteur de facteur de croissance épithéliale EGFR, qui entraînent une augmentation de son l'activité sur Bcl 2, Bax, Fas et est impliqué dans le contrôle de la survie, la croissance et la différenciation des cellules.

L'E5 réduit l'expression des molécules de surface comme le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II à la surface des cellules infectées. inhibe la réponse aux interférons antiviraux et l'activité des cellules tueuses naturelles (NK), cela conduit à la perturbation de la présentation des antigènes viraux, à la suppression de

l'inflammation et à l'affaiblissement de la réponse immunitaire antivirale, contribuant à la survie des cellules infectées et transformées**(Vonsky et al 2019 ; Faridi et al 2011 ;Gao et Zheng 2010)**

3.6. Échappement des HPVs au système immunitaire :

L'HPV a la capacité de persister dans l'épithélium de l'hôte pendant un long temps ; qui est nécessaire pour terminer son cycle de réplication. À cette fin, HPV a développé une variété de mécanismes d'évasion immunitaire, qui favorisent malheureusement aussi la progression de la maladie de l'infection à dysplasie chronique et éventuellement cancer. Heureusement, la majorité des infections au HPV sont éliminées par le système immunitaire de l'hôte. Seule une minorité des personnes infectées développent un cancer médié par le HPV**. (Steinbach et al 2018).**

3.6.1.Échappement à La Réponse immunitaire antivirale :

L'HPV a la capacité de masquer sa présence au système immunitaire, grâce à un large éventail de propriétés**.** Les infections au HPV échappent à la fois à la réponse immunitaire adaptative et innée. Le cycle de vie du HPV est strictement intra-épithélial et les virions sont produits uniquement à partir de la couche supérieure différenciée de la peau. Il n'y a pas donc de cytolyse ou virémie induite par le virus, ce qui limite l'exposition du HPV aux réponses immunitaires systémiques. Il n'y a pas de cytokines pro-inflammatoires libérées au niveau du siège de l'infection, ou très peu, avec une faible migration et activation des cellules présentatrices d'antigènes (CPA**) (Joseph et al 2018 ; Roncin et al 2009).**

L'évasion immunitaire active du HPV, qui est médiée par voie intracellulaire par une altération de l'expression des gènes. Le virus n'a pas sécrété protéines ; les protéines virales sont exprimées à de faibles niveaux qui est contrôlés par E2 ; Expression génique de bas niveau l'une des stratégies d'évasion immunitaire. Ces faibles niveaux d'expression protéines virales peuvent interférés avec le traitement des antigènes sont contribués à une diminution de la présentation des épitopes du HPV. **(Steinbach et al 2018)** épuisement des dinucléotides CpG dans les génomes du HPV**.** Ils sont la cible pour la méthylation de l'ADN, qui affecte négativement l'expression des gènes viraux et déclenche parfois l'intégration du génome viral et l'excision. Les dinucléotides CpG non méthylés sont reconnus par TLR9 et induisent signalisation antivirale par NF-κB, entraînant une production d'IFN de type I **(Joseph et al 2018).**

Les oncoprotéines E6 et E7 diminuent la production de certaines cytokines et chémokines comme l'IL-8, l'IL-18 ou la molécule MCP-1, impliquées dans le recrutement des cellules immunitaires. Et peut interférer avec le recrutement des inflammasomes.et la progression vers pyroptose. **(Roncin et al 2009 ; Shiyuan et Laimonis 2018).**

3.7. Échappement à La réponse immunitaire antitumorale :

Lorsque le génome du HPV s'intègre, cela entraîne souvent une perturbation de l'E2. A partir de ce moment, l'expression du HPV E6 et E7 augmente. **(Steinbach et al 2018).** Les cellules tumorales ont développés une série de mécanismes qui leur permettre d'exprimer des molécules qui favorisent leur prolifération et améliorer sa capacité de survie.**(Adriana et al 2019)**

Les tumeurs HPV positives affiche des niveaux de signatures de cellules T plus élevés que les Tumeurs virus négatifs. Ces gènes sont liés à la réponse immunitaire pour les lymphocytes et les leucocytes. HPV ciblé PD-L1 ou PD-L2 pour créer un microenvironnement immunosuppresseur par les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire. Patients HPV positifs ont une surexpression de gènes PD-L1 et PD-L2 par amplification génique. Leur rôle sur les cellules tumorales ou les CPA suppriment la réponse immunitaire des lymphocytes T en se liant à PD-1 sur les lymphocytes. **(Song et al2019).**PD-1 est un récepteur de la superfamille Ig qui régule négativement Signalisation des récepteurs d'antigène des cellules T en interagissant avec le ligand (PD-L) et est suggéré de jouer un rôle dans le maintienne tolérance personnelle **(Yoshiko et al 2002)**

3.6.3. Évasion immunitaire en modifiant l'expression du gène hôte :

Afin d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte et d'établir sa persistance, le HPV module l'expression génique de l'hôte en dérégulant la méthylation de l'ADN hôte, la modification des histones, **(Joseph et al 2018)** qui servirent à des altérations de l'expression des gènes dans les cellules hôtes. **(Steinbach et al 2018)**

a. Dérégulation de la méthylation de l'ADN par le HPV :

La méthylation de l'ADN généralement conduit à une régulation négative de la transcription. Elle fonctionne également comme un mécanisme de défense de l'hôte. Fait intéressant, l'oncoprotéine E7 interagit avec l'ADN méthyltransférase (DNMT1) et stimule son l'activité de la méthyltransférase. Cela peut expliquer en partie changements globaux dans le

méthylome de l'hôte **(Steinbach et al 2018 ; Joseph et al 2018)** L'expression de la chimiokine CXCL14 est régulée à la baisse pendant la progression du cancer associé au HPV par hyperméthylation du promoteur, de manière dépendante de l'E7.

La CXCL14 est une chimiokine homéostatique qui favorise surveillance immunitaire des épithéliums cutanés par le recrutement de plusieurs types de cellules immunitaires pour le micro- environnement tumoral. CXCL14 promeut l'immunité antitumorale par la restauration de l'expression du MHC-I sur les cellules tumorales. **(Steinbach et al 2018 ; Joseph et al 2020 ; Joseph et al 2018).** E7 induit également la méthylation du promoteur E- cadhérine une molécule d'adhésion important pour le mouvement des cellules de Langerhans à travers le stratifié l'épithélium **(Steinbach et al 2018)**

c. Dérégulation de la modification des histones par le HPV :

La modification des histones est un autre mécanisme de reprogrammation épigénitique altéré par le HPV. L'expression des gènes cellulaires est étroitement régulée par le remodelage des chromosomes à travers l'histone méthylation, phosphorylation, acétylation, ubiquitination et sumoylation **(Joseph et al 2018).** Le HPV a été décrit comme modificateur de la modification des histones. E7 recrute l'histone désacétylase HDAC1 et l'histone déméthylase JARID1B (également appeléeKDM5B) vers la région de régulation en amont du site d'initiation de la transcription TLR9 entraînant une régulation négative de l'expression de TLR9, qui a pour rôle de reconnaît l'ADN double brin viral et induit une réponse immunitaire innée, **(Joseph et al 2018)**

c. Évasion immunitaire en dérégulant les fonctions protéiques

Interaction ou séquestration protéine-protéine, Les oncoprotéines E6 et E7 manquent d'activité enzymatique. Au lieu de cela, ils agissent comme des protéines adaptateurs qui interagissent avec plusieurs protéines d'hôte, les recrutent aux emplacements souhaités et détourner leurs activités pour améliorer la réplication et la persistance du virus, **(Joseph et al 2018)** le HPV dérégule l'activité des facteurs de transcription pour réprimer la production des cytokines pro-inflammatoire. Le facteur nucléaire κB (NF-κB) est l'un des facteurs de transcription les plus importants impliqués dans la signalisation immunitaire. Qui améliore l'expression d'IFN. E7 est le seul capable de inhibant la transactivation NF-κB« induite par de l'IFN-α, de l'IL-6 et du TNF-α » par une diminution l'acétylation de NF-κB ou s'associe à la complexe kinase IκB et réduit l'activité d'IKK pour atténuer l'activation de NF-κB Dans les kératinocytes **(Shiyuan et Laimonis2018 ; Joseph et al 2018)**.

Chapitre III :
Epidémiologie

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse. Il est au deuxième rang des cancers féminins dans le monde. Il est actuellement bien établi que le papillomavirus humain (HPV) est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin. Les infections par des HPV génitaux frappent plus de 50% des femmes actives sexuellement**. (Jenkins2001 ; Ho et al 1998; Bauer et al 1991).** D'autres facteurs sexuels et non sexuels interviennent comme cofacteurs de la progression de l'infection à HPV vers le CCU. **(Tazi et al 2014 ; Arbyn 2013)** Le cancer du col utérin est précédé par une phase précancéreuse qui peut durer plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques, dont le signe majeur est l'hémorragie génitale **(Kamina 2006)**. Il est très fréquent principalement dans les pays en voie de développement, en termes d'incidence et de mortalité. Par rapport aux pays industrialisés, à cause d'amélioration des conditions d'hygiène et de vie. Le taux élevé de mortalité imputable au CCU dans le monde pourrait être réduit par des interventions efficaces. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) « Le CCU est évitable par la vaccination et traitable par la détection précoce ». Le CCU est un Candidat idéal au dépistage par son évolution lente et l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables.Le frottis cervico-utérin (FCU) a permis de faire chuter l'incidence et la mortalité de ce cancer. Cependant, il reste une proportion non négligeable de femmes se faisant encore peu ou pas dépister

III .1. Situation mondiale :

A l'échelle mondiale, Le nombre de nouveaux cas de cancer et la mortalité cancéreuse sont en augmentation. En 2012, 14 millions de personnes avaient contracté un cancer et 8,2 millions de personnes en étaient décédées ; en 2018, on a enregistré 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer. Face à ces chiffres, **l'OMS** appelle tous les pays à renforcer le diagnostic précoce et à améliorer les chances de survie de millions de personnes vivant avec le cancer.

Les derniers chiffres du Centre international de recherche sur le cancer **(CIRC)** montrent qu'environ 570.000 nouveaux cas de cancer du col utérin ont été diagnostiqués dans le monde en 2018, ce qui en fait **le quatrième** cancer le plus répandu chez les femmes dans le monde. Il est le deuxième cancer le plus courant chez la femme dans les régions les moins développées Environ 90 % de ces décès. **(GLOBOCAN 2019)**

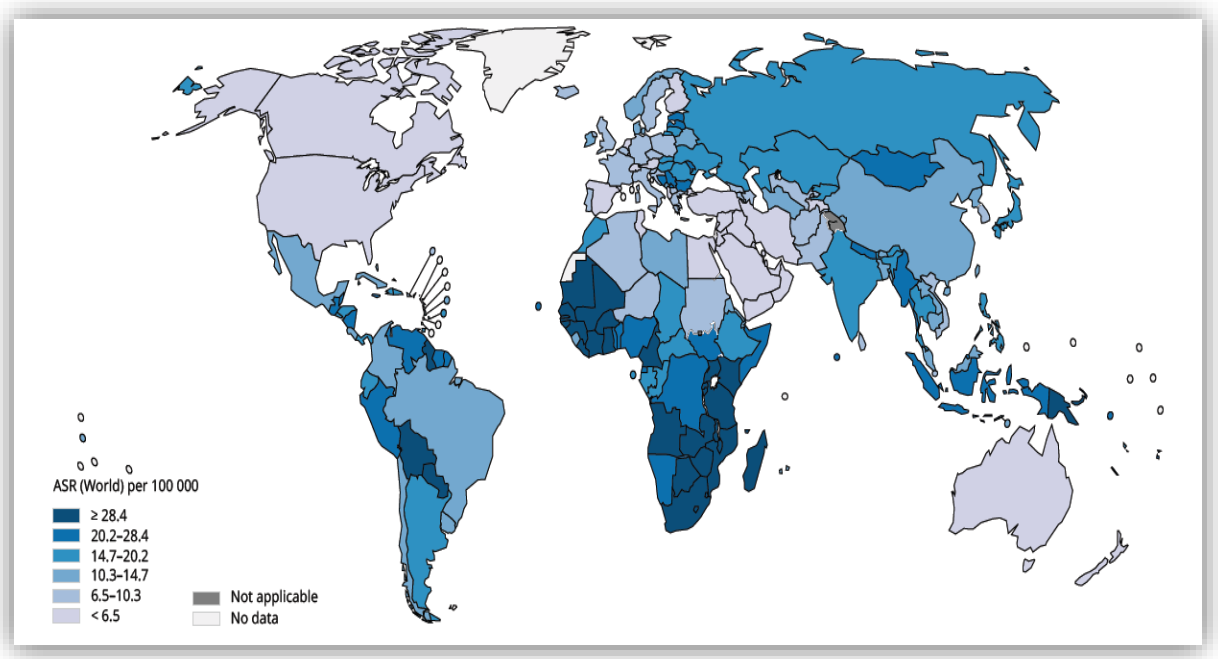


Figure11: Estimation des taux de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde, en 2018. **(GLOBOCAN 2019)**

Dans les pays développés, il ya des programmes permettent aux jeunes filles de se faire vacciner contre le HPV et aux femmes d'être régulièrement dépistées. Grâce au dépistage, les lésions précancéreuses peuvent être décelées à des stades où elles peuvent être facilement traitées. Le traitement précoce permet de prévenir jusqu'à 80% des CCU dans ces pays. Par exemple aux États-Unis Le taux de mortalité due au CCU a considérablement diminué avec l'utilisation accrue du test Pap. **(OMS 2017)**

Dans les pays en développement, l'accès limité à ces mesures de prévention signifie que la maladie n'est souvent pas diagnostiquée jusqu'à ce qu'elle soit plus avancée et que les symptômes apparaissent. En outre, il est souvent compliqué dans ces pays d'accéder au traitement de cette maladie (chirurgie du cancer, radiothérapie et chimiothérapie, par exemple) à un stade très avancé, c'est pour sa ils ont un taux de décès très élevé. De plus, les plus forts taux d'incidence sont observés en Afrique Sub-saharienne, en Mélanésie, en Amérique latine et aux Caraïbes par incidence (33,4 / 100 000), ainsi qu'au Sud de l'Asie Centrale et au Sud-est de l'Asie. Les taux les plus bas d'incidence (moins que 15 / 100 000) sont observés en Europe (à l'exception de quelques pays de l'Europe de l'Est) en Amérique du Nord et au Japon. **(Monsonego 2016)**

En l'absence d'une prévention efficace, le cancer du col est généralement détecté qu'à un stade avancé, lorsqu'il est trop tard pour les patientes de bénéficier d'un traitement efficace, avec en conséquence une mortalité élevée **(OMS 2017 ; GLOBOCAN 2019).**Au stade de lésion macroscopique, le frottis et la colposcopie n'ont aucun intérêt. En somme, il est constaté une inégale répartition de la mortalité par le cancer du col de l'utérus dans le monde et que la mortalité est plus importante dans les pays en développement que dans les pays industrialisés.**(BOUDIAF 2016)**

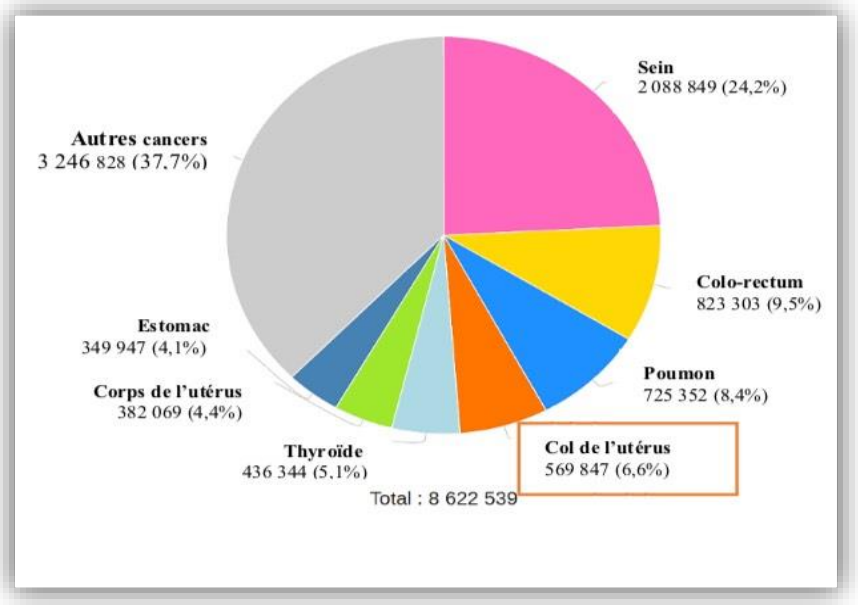


Figure 12: Estimation de l'incidence des différents types des cancers chez la femme dans le monde en 2018. **(GLOBOCAN 2019)**

III .2. Situation algérienne :

En Algérie, Le cancer d'une manière particulière constitue l'un des problèmes majeurs de santé publique **(Mihoubi2009).** Le cancer du col de l'utérus est place au deuxième rang en Afrique par la prévalence de ce cancer et avec une incidence intermédiaire aux pays du Maghreb. En 2007, l'incidence standardisée de ce cancer était de 15,6/105 en Algérie contre une incidence beaucoup plus faible en Tunisie (6,8/105). **(Fritih et al 2010)**

Aujourd'hui, à travers ce « Plan National Cancer 2015-2019 », l'Algérie a une vision stratégique renouvelée centrée. Ce plan a comme principal objectif la réduction de la mortalité des patients par cancer et l'amélioration de la démarche préventive contre les facteurs de risque et de la qualité de vie pendant et après le traitement, dans le cadre de la sauvegarde de la stricte équité dans l'accès aux soins pour tous les Algériens.**(Zitouni et al 2019).**

En 2018, il y a 53076 nouvelles personnes touchées par le cancer et plus de 29000 décès en Algérie, selon les derniers chiffres du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), qui dépend de l'OMS**.**

L'Age moyen de survenue des cancers du col utérin est de 51 ans **(Hantz et al 2013)** et selon le dernier bulletin épidémiologique publié en septembre 2019 par Santé publique France, 40% des cas sont diagnostiqués chez des femmes de moins de 50 ans, l'âge médian étant à 53 ans et l'incidence la plus élevée est observée chez les femmes de 45 à 49 ans. Ce cancer cause 1100 décès par an entre 45 et 54 ans selon une étude épidémiologique réalisée en 2009 en Algérie. **(Fritih et al 2010)**

2.1. L'incidence :

En Algérie le cancer du col de l'utérus est le 2ème cancer gynécologique après le cancer du sein, avec une incidence de 8,1% enregistrée en 2010, 7,1% enregistrée en 2012 et 5.5% enregistrée en 2018.**(GLOBOCAN 2019 ; Ouahioune et al2016 ; Hamdi Cherif et al 2017)**

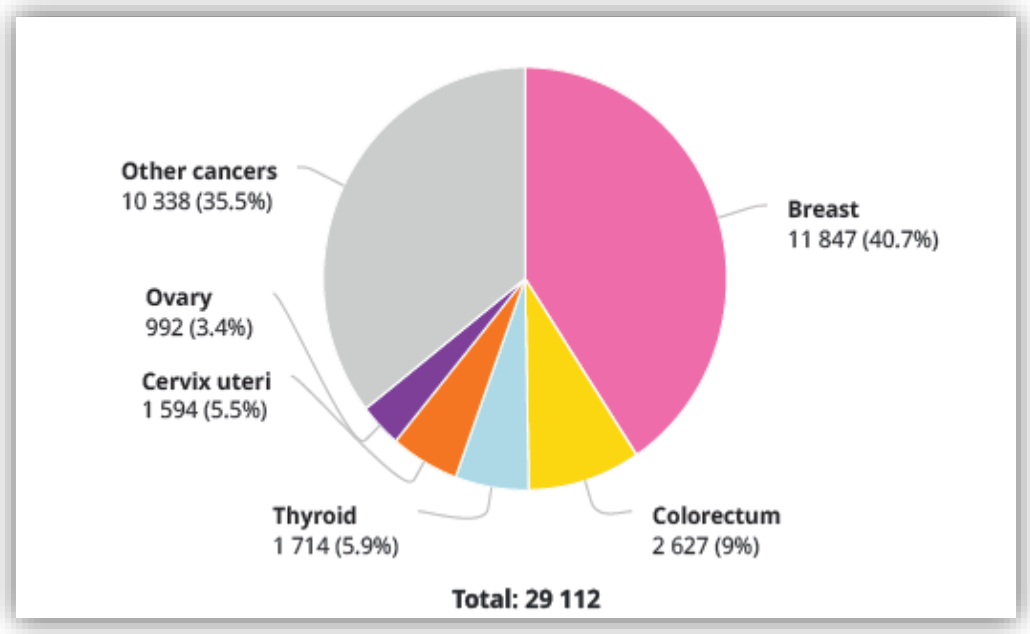


Figure 13 : Estimation de l'incidence des différents types des cancers chez la femme en Algérie (**GLOBOCAN 2019)**

2.2. La Mortalité :

La mortalité par le cancer du col est d'environ 5.5 décès par 100,000 femmes par an. **(GLOBOCAN 2019).** indique-t-on. Représentant la deuxième cause de la mortalité

des femmes à travers le monde, le cancer du col de l'utérus fait aussi de plus en plus de victimes en Algérie. **(OMS 2017)**

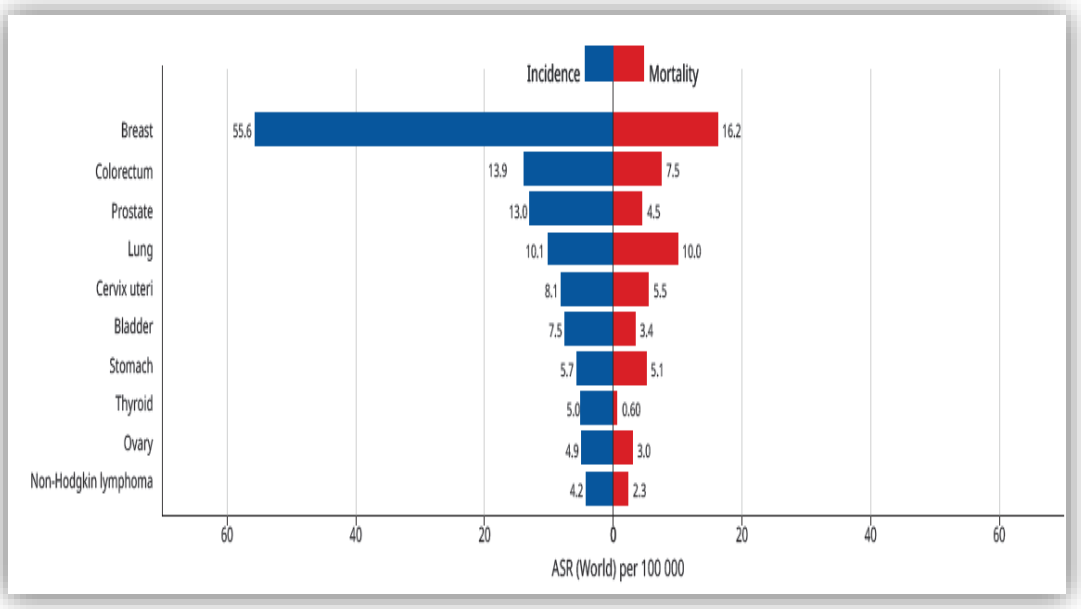


Figure14: Comparaison des taux d'incidences et de mortalités des différents cancers en Algérie. **(GLOBOCAN 2019)**

III.3. Les moyens de diagnostic du cancer du col de l'utérus :

3.1. Frottis cervico-vaginal :

Il permet de prélever les cellules qui desquament de l'épithélium pavimenteux exocervical. Il doit intéresser la zone de jonction pavimento-cylindrique où les lésions sont habituellement les plus graves. Le frottis cervico-vaginal de dépistage doit être effectué au moins une fois tous les trois ans. En effet la moyenne de transformation d'une dysplasie de haut grade en cancer invasif avoisine 3-4 ans. **(KAMISSOKO 2018)**

3.2. Colposcopie :

La colposcopie est un examen gynécologique prescrit, suite à un frottis anormal. Elle a pour but de répartir des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie des réseaux de microvaisseaux sanguins qui permettent de localiser les zones anormales qui doivent être biopsiées. Elle est réalisée avec le colposcope, afin de faciliter le diagnostic des néoplasies cervicaux. L'examen colposcopique comporte trois étapes :

Premièrement, un examen sans préparation du col utérin avant et après nettoyage avec un coton sec afin d'apprécier le chorion sous-jacent.

Deuxièmement, un examen après application d'acide acétique à 2%. Les anomalies du revêtement du col utérin apparaissent blanchâtres grâce à la coagulation des protéines. L'intensité de cette réaction permet d'apprécier la gravité de la lésion et surtout de visualiser la zone de JPC. La réaction acidophile d'un épithélium présente un néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) ou un cancer du col la sera maximale, ce qui empêchera la lumière dense réfléchir à partir du stroma sous-jacent et masquera sa couleur. Cela se traduit par un blanchissement notable et persistent quelques minutes, visible à l'œil nu. Tandis que dans le cas d'un cancer, cette réaction affecte souvent la totalité du col.

Troisièmement, examen après badigeonnage au lugol (test de Schiller) ; le lugol se fixe sur le revêtement normal de l'exocol porteur de glycogène et lui donne une couleur brunâtre. L'épithélium pavimenteux est riche en glycogène. Tandis que les CIN ou le cancer invasif du col de l'utérus, tout comme l'épithélium cylindrique n'en contiennent pas ou très peu de glycogène. L'iode étant glycophile, une solution iodée (Lugol) sera alors absorbée par un épithélium riche en glycogène et engendrera une modification de sa coloration vers une couleur brune ou noire. L'épithélium cylindrique et L'épithélium métaplasique ne contenant pas de glycogène, ne prend pas la coloration à l'iode, ils sont dit iodo-négatif, **(HAYATI 2018).**

Pour améliorer la qualité de la colposcopie, et il doit décrire avec précision L'emplacement de la ligne de jonction pavimento- cylindrique, La zone de transformation atypique, La topographie des lésions et Les signes de gravité qui guident le siège des biopsies.



Figure 15:Aspect colposcopique d'un cancer in situ

(1): transformation atypique de grade2. Zone rouge congestive, **(2)** forte réaction après application d'acide acétique, **(3)** absence de réaction après application de Lugol.

(ECHAFI 2019)

3.3. Biopsies cervicales :

Elles sont réalisées sous colposcope. Le pathologiste doit préciser le nombre de fragments reçus, les inclure en totalité et réaliser des colorations histochimiques à la recherche d'une éventuelle invasion chorion.

III.4. Le traitement du cancer du col de l'utérus :

III.4.1. La radiothérapie :

Deux types de radiothérapies peuvent être utilisées et associées : La curiethérapie utéro vaginale ou radiothérapie interne. Une source radioactive est introduite dans la cavité utérine et vaginale au contact de la tumeur, et la cobaltothérapie ou radiothérapie externe :la source radioactive est externe, à distance de la tumeur. La radiothérapie est parfois exclusive. Elle peut être utilisée avant la chirurgie. **(BOUDIAF 2016)**

III.4.2. La chimiothérapie :

La chimiothérapie repose sur l'administration de médicaments anticancéreux. Elle est aussi appelée traitement médical. Lorsqu'une chimiothérapie est utilisée pour traiter un CCU, elle est très souvent associée à une radiothérapie dans le cadre d'une radio chimiothérapie concomitante. **(BOUDIAF 2016)**

III.4.3. La chirurgie :

Le traitement chirurgical consiste en l'ablation de la tumeur et du ganglion lymphatique pelvien. La chirurgie peut être une conisation ou une amputation du col utérin ou une hystérectomie. La surveillance post-thérapeutique, essentiellement clinique, doit être rapprochée les trois premières années (90 % des récidives surviennent durant cette période). Les examens complémentaires (cytologie, SCC-Ag, imagerie) seront réalisés en fonction de la symptomatologie et l'examen physique. **(BOUDIAF 2016)**

Chapitre IV:

Partie pratique

IV.1. Matériels et méthodes :

Dans le but d'évaluer le dépistage et d'analyser de l'incidence de cancer du col de l'utérus dans la wilaya de Médéa, nous avons étudiés le dépistage du cancer du col utérin chez la femme Algérienne dans la wilaya de Médéa en confrontant nos résultats à ceux retrouvés dans les autres pays.

Dans le cadre de notre étude nous avons conduit notre travail en deux étapes :

1. Une étude rétrospective sur le dépistage des anomalies précurseur de cancer du col de l'utérus dans les années 2015-2019, au niveau du DSP (direction de santé publique) de la wilaya de Médéa. Qui collecte les données des 5 unités de dépistage au niveau de territoire de la wilaya de Médéa.

2. Une étude sur l'incidence des tumeurs invasives. Ceci a été effectué sur les patientes de Médéa au niveau de service d'oncologie-radio thérapie de CAC BLIDA

1.1. Matériels :

- Spéculums
- Lames et porte-lames
- Spatules d'Ayre
- Cytobrosses (cytobrush)
- Fixateur cytologique de forme spray
- Les bacs
- L'eukitt
- Les réactifs et les solutions



Figure 16 : les matériels utilisés dans le frottis cervico vaginale

1.2. Méthode

1.2.1. Étude rétrospective de dépistage de cancer du col de l'utérus à Médéa (2015-2019) :

Dans le but d'évaluer et analyser l'état de l'incidence et de dépistage du cancer du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin au niveau de la wilaya de Médéa. Il s'agit une étude rétrospective adoptant une approche descriptive et quantitative ; portant sur les réalisations du programme de détection précoce du cancer du col utérin au niveau de tout le territoire de la wilaya de Médéa pour une période allant de 2015 jusqu'à 2019.

Les données ont été collecté dans les différents centres de dépistage de cancer de col de l'utérus et envoyer vers le service population au niveau de DSP

La population cible pour le programme de détection précoce de cancer du col de l'utérus est définie par toutes les femmes Algériennes dans la wilaya de Médéa ayant effectuées un FCU. Ainsi, une évaluation des résultats obtenus sur 17696 frottis répartie enFCV1 ; FCV2 et FCV3 dans une période de cinq ans allant de 2015 à 2019, toutes les femmes qui ont bénéficiées d'un frotti cervico-vaginal ont consultés soit dans les services de gynécologie, soit dans les différents centres de santé ou les cabinets privés.

Préparation des frottis cervico-utérin :

Le frotti cervico-utérin est la seule façon de dépister le cancer du col de l'utérus. C'est un examen gynécologique simple et efficace qui permet de diagnostiquer les lésions précancéreuses (afin de les traiter avant une éventuelle transformation en cancer) et cancéreuses du col de l'utérus. Il est effectué chez toutes les femmes tous les 3 ans de 25 ans à 65 ans. Si les résultats sont positif (présence de cellules atypiques) nécessite la réalisation d'une colposcopie avec biopsies du col.

La technique de la réalisation du frottis conventionnel sur lame (technique de Papanicolaou) est illustrée comme la suite :

a. Confection de frotti :

1) La mise en place d'un spéculum et visualiser le col de l'utérus + zone de transition si possible.

2) Le prélèvement des cellules de la surface de l'épithélium cervico-vaginal.

- L'exocol : le prélèvement idéalement fait par une spatule d'Ayre avec une rotation de 360°



Figure 17 : le prélèvement de l'exocol par une spatule d'Ayre

- L'endocol : le prélèvement idéalement fait par une cytobrosse (cytobrush) avec une rotation douce de 90 à 180° et de profondeur jusqu'aux deux tiers de l'endocol



Figure 18: Le prélèvement de l'endocol par une cytobrosse (cytobrush)

3) L'étalement du prélèvement, directement, sur une lame et les cellules doivent être disposées uniformément et en couche mince.

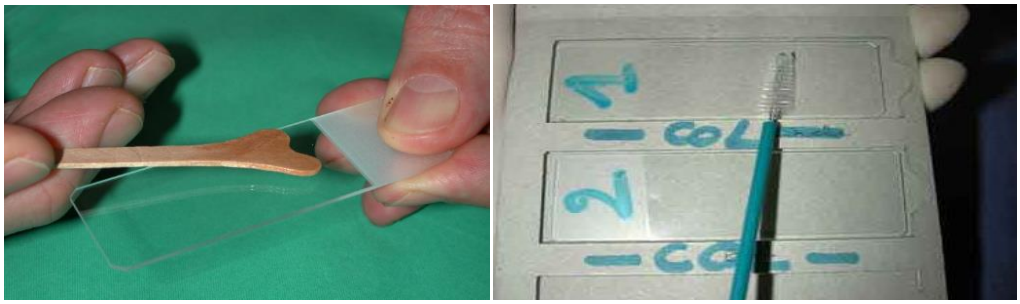


Figure19 : L'étalement de frotti sur la lame

4) La fixation de la lame immédiatement à l'aide du spray fixateur situé à 15-25 cm de distance de la lame. Après le prélèvement, le frottis doit sécher complètement.



Figure 20 : La fixation de frotti avec un spray fixateur

5) Ensuite, l'échantillon accompagné d'un document contenant la fiche de renseignements clinique de l'intéressée, est envoyé au laboratoire.

•La fiche de renseignements clinique :

La fiche de renseignements cliniques facilitant l'interprétation de cytologiste. Elle comprendra le nom de prescripteur ,le nom et le prénom de la patiente ,l'âge, le statut ménopausée ou non, enceinte ou non, la date des dernières règles , les traitement actuels ou antérieurs(contraception orale, dispositif intra-utérin , laser radiothérapie). Annexe

b. La coloration de Papanicolaou :

La coloration de Papanicolaou est une coloration polychromatique contient un colorant nucléaire (l'Hématoxyline) et deux colorants cytoplasmiques le EA (Éosine Alcool) et l'OG6 (Orange G). Cette coloration permet de distinguer la morphologie cellulaire et d'en évaluer la maturité et les activités métaboliques. C'est la coloration de référence pour dépister la présence éventuelle des cellules cancéreuses.

Tableau 1 : Les étapes de coloration de Papanicolaou

Etape	Produits	Durée /action
1	L'alcool 70°	Préfixation
2	Eau	Rinçage
3	Hématoxyline de Haris	5à7 minutes
4	Alcool acide	2 minutes
5	Eau	Rinçage
6	Alcool 95°	5 minutes
7	Solution d'orange G	2à3 minutes
8	Alcool 95°	5à10 minutes
9	Le mélange polychrome EA50 de Papanicolaou	5à10 minutes
10	Deux bains successifs d'alcool à 95°	2 minutes chacun
11	Alcool absolu	2 minutes
12	Trois bains successifs de toluène	Passage
13	Lames et lamelles	Montage

La lecture :

1). Après le prélèvement de la lame, l'étalement, la fixation, la coloration et l'examinassions au microscope optique, la lecture a été faite selon quelques règles bien établies.

2). L'interprétation a été faite selon le système **BETHESDA 2001.** Annexe. (Il indique soit l'absence de lésion intra-épithéliale ou de signe de malignité comme la présence de micro-organismes ou autres modifications non néoplasiques, soit la présence des Anomalies des cellules épithéliales)

•Le système BETHESDA 2001 :

Le Système de Bethesda 2001 est le système de classification reconnu par la majorité de la communauté cytologique internationale pour les frottis cervico-utérins.

Un cancer du col de l'utérus peut être suspecté lorsqu'une anomalie est détectée lors d'un frottis ou lorsque des symptômes sont apparus. Dans ce cas un certain nombre d'examens doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic.

La confirmation du diagnostic d'un cancer du col de l'utérus repose sur l'analyse de fragments de tissu prélevés au niveau du col de l'utérus lors d'une colposcopie

1.2.2. Incidence des tumeurs invasives :

Il s'agit d'une partie rétrospective sur 55 patientes de wilaya de Médéa qui ont présenté un cancer invasif du col de l'utérus, recrutées et prises en charge au niveau du service d'oncologie-radiothérapie CAC Blida , entre Janvier 2015 et Décembre 2019.

Les paramètres pris en considération pour faire le suivi de ces patientes sont les suivants : l'âge, l'âge de mariage, motif de consultation, parité, type histologique 100% invasif et l'âge de Ménarche.

IV.2. Résultats et discussion :

2.1. Résultats :

2.1.1. Dépistage du Cancer du col de l'utérus :

Le tableau 2 et la figure 21 représentent les résultats globaux du taux de frottis cervico-vaginales réalisés par rapport à la population générale (femmes en âge de reproduction) dans la wilaya de Médéa exprimés sous forme de pourcentage.

Le tableau 2 représente le taux de couverture. C'est le taux des femmes qui participent au dépistage et ayant effectué au moins un frottis sur les cinq dernières années, il est3.25%entre 2015 et 2019.

Tableau 2 : Pourcentage annuelle des frottis cervico-vaginaux

Année	Pourcentage
2015	4,60%
2016	3,66%
2017	2,85%
2018	2,84%
2019	1,30%

Le graphe présenté dans la figure 21 représente l'évolution de pourcentage des femmes qui pratiquent le dépistage en fonction du temps, la courbe est pratiquement décroissante. Nous repérons le point maximal en 2015 par un pourcentage de 4.6% et le point minimal est égal à 1.3 %. Cette diminution de pourcentage est causée par la diminution de nombre des frottis réalisé.

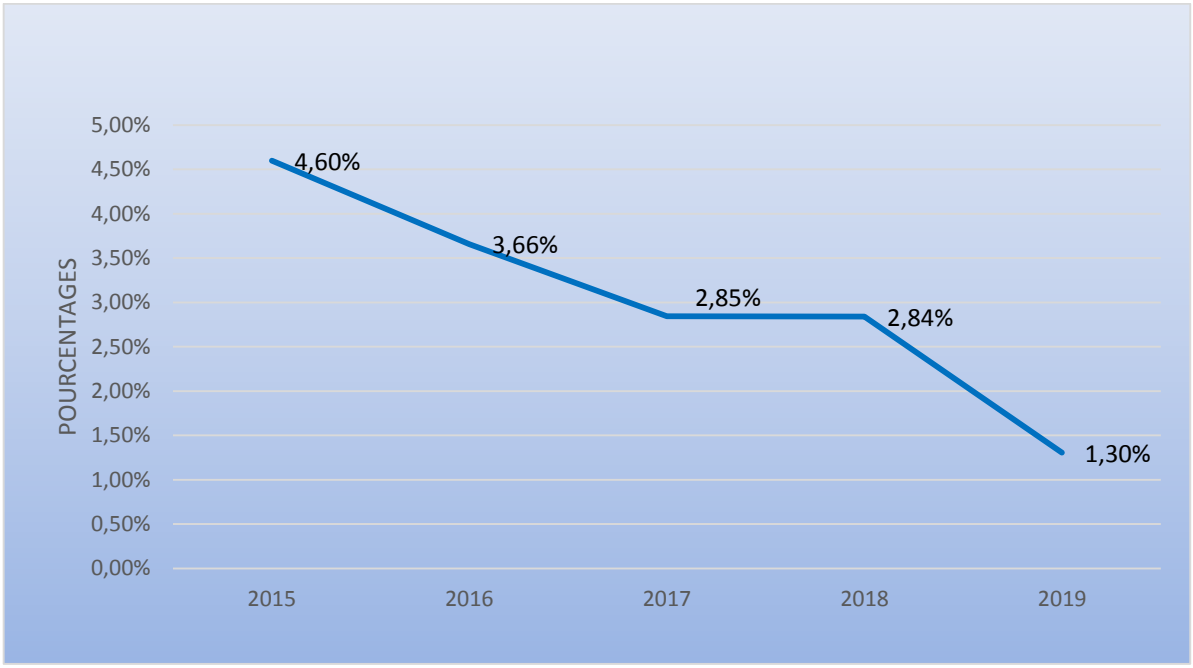


Figure 21 : Pourcentage des frottis réalisés dans la wilaya de Médéa en fonction de temps.

Le tableau 3 et les figures 22 et 23 présentent l'interprétation annuelle des différents frottis cervico-vaginales possédant des lésions intraépithéliale ou des signes de malignités.

La figure 22 présente le pourcentage des anomalies cellulaires par rapport au nombre total des frottis (17696) dans une période allant de 2015 jusqu'à 2019. Nous avons enregistré 11.86% des frottis positifs avec des anomalies cellulaire différentes et 88.14% des frottis négatifs

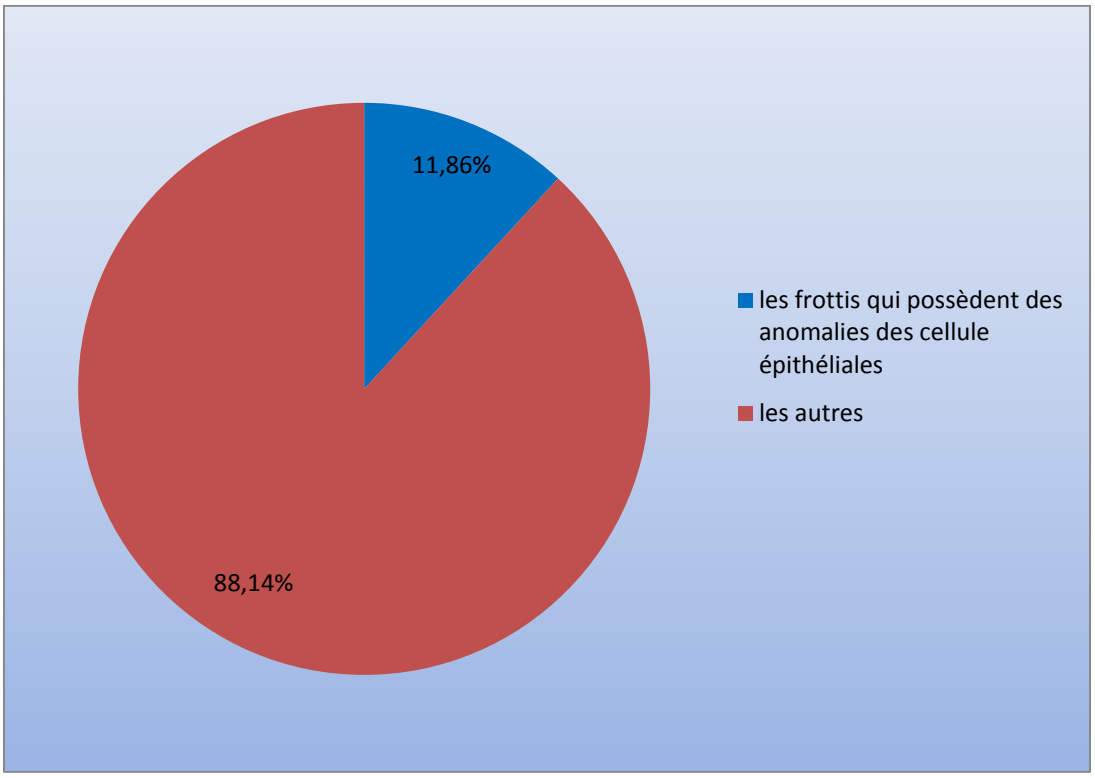


Figure 22 : Pourcentage des frottis présentant des anomalies cellulaires épithéliales entre 2015-2019

Tableau 3 : Pourcentages des frottis présentant des anomalies des cellules épithéliales (2015-2019)

année	Nombre totale de frottis	nombre des frottis positifs (anomalie des cellules épithéliales)	pourcentages des frottis positifs
2015	5183	742	14,32%
2016	4199	487	11,60%
2017	3360	344	10,23%
2018	3395	430	12,58%
2019	1607	154	6,36%

L'histogramme présenté dans la figure 25enregistre le pourcentage des frottis positifs durant une période allant de 2015- 2019 avec un pic de 14.32% en 2015 puis les valeurs vont se diminuées pour attendre le minimum en 2019 avec 6.36%

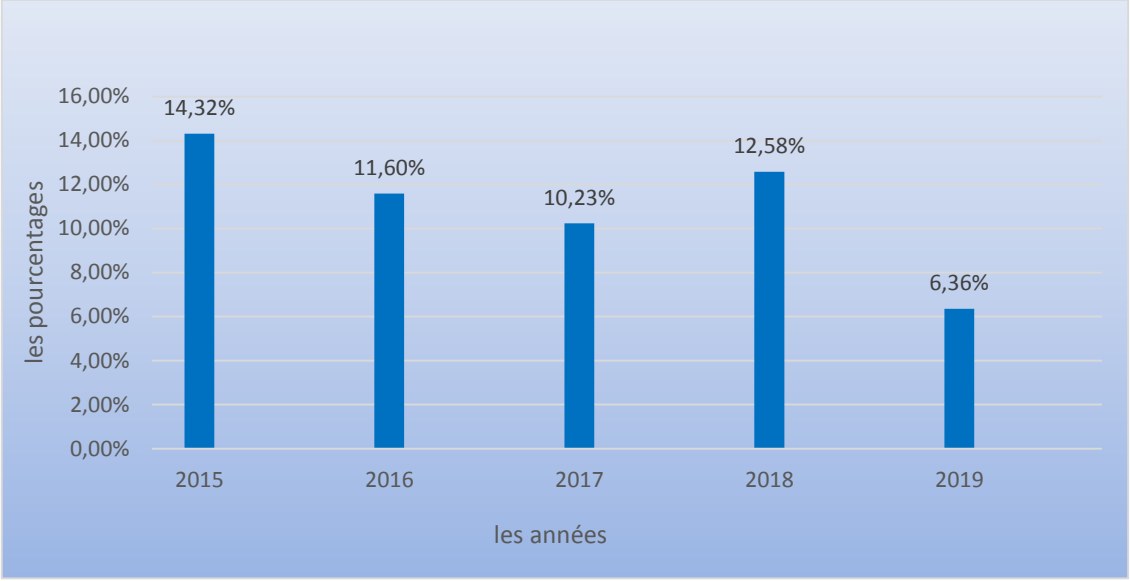


Figure 23 : Pourcentage des frottis en fonction du temps

Le tableau 4 et la figure 24 montrent le pourcentage des frottis positifs en fonction de l'âge. On constate sur un totale de 2098 frottis analysé présent un type des anomalies épithéliales pour notre période d'étude (5 ans).

Tableau 4: Pourcentage des frottis positifs en fonction de l'âge

l'age	<30	30-45	45-60	>60	Total des frottis
2015	11,14%	11,81%	16,31%	3,67%	5183
2016	8,67%	9,40%	14,93%	22,04%	4199
2017	6,76%	7,49%	12,84%	29,57%	3332
2018	6,52%	11,64%	15,96%	14,10%	3393
2019	0,57%	5,368%	8,86%	12,19%	1586

L'histogramme présente dans la figure 24 le pourcentage des frottis positifs possédant des anomalies des cellules épithéliales pour les différentes tranches d'âge en fonction du temps. Nous avons enregistré selon l'histogramme que la tranche d'âge la plus touché par des anomalies cellulaires sont ceux qui ont dépassé les 60 ans suivi par la tranche d'âge entre 45 et 60 ans puis la tranche d'âge entre 30 et 45 ans et en dernier lieu ceux qui ont moins de 30 ans.

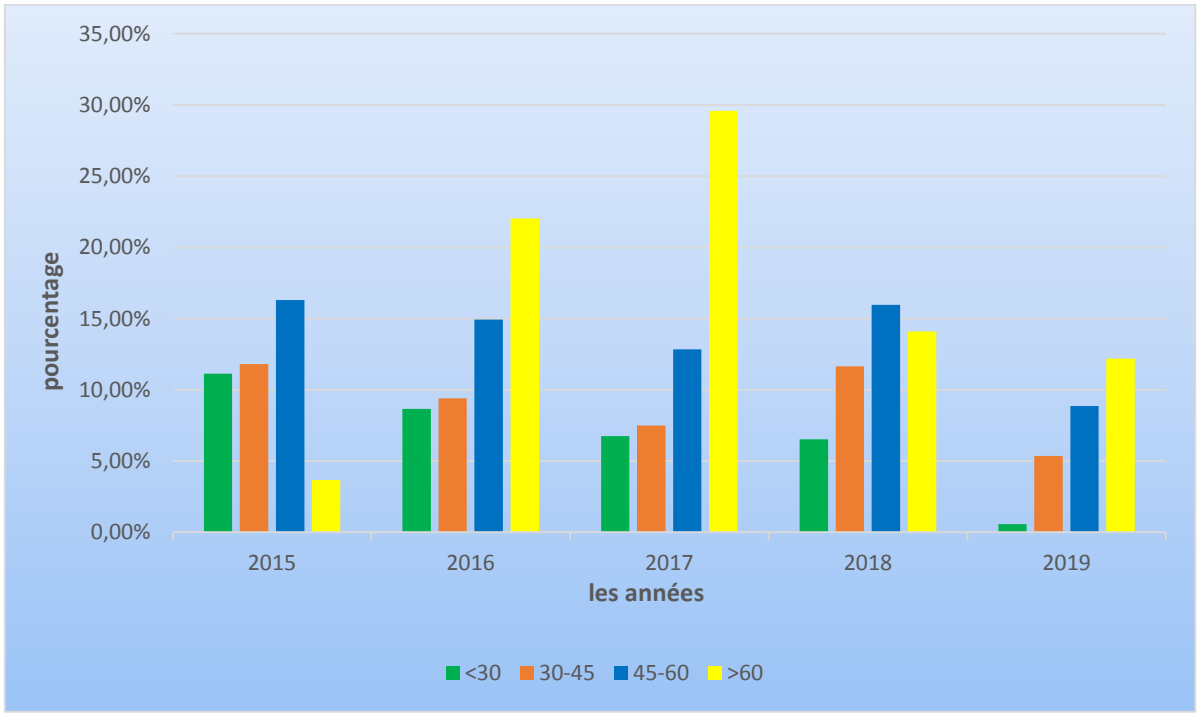


Figure 24 : Pourcentage des frottis positifs en fonction d'âge

Le tableau 5 et la figure 25 présentent l'âge moyen des femmes ont des frottis positif en fonction de temps

Tableau 5 : Moyen d'âge des femmes présentant des frottis positifs en fonction du temps

	2015	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**
Moyenne	44,4 ±10.37	43,9 ±10.4	45,8 ±10.15	43,3 ±9.03	46,2 ±16.2

.

Le graphe qui est présenté dans Figure 27 qui ne présent aucune tendance avec une grande moyenne pour les 5ans **µ = 44.75ans**. Ce qui cause augmentation de pourcentage des frottis qui ont des anomalies des cellules épithéliales dans les tranches d'âge supérieure à 45ans.

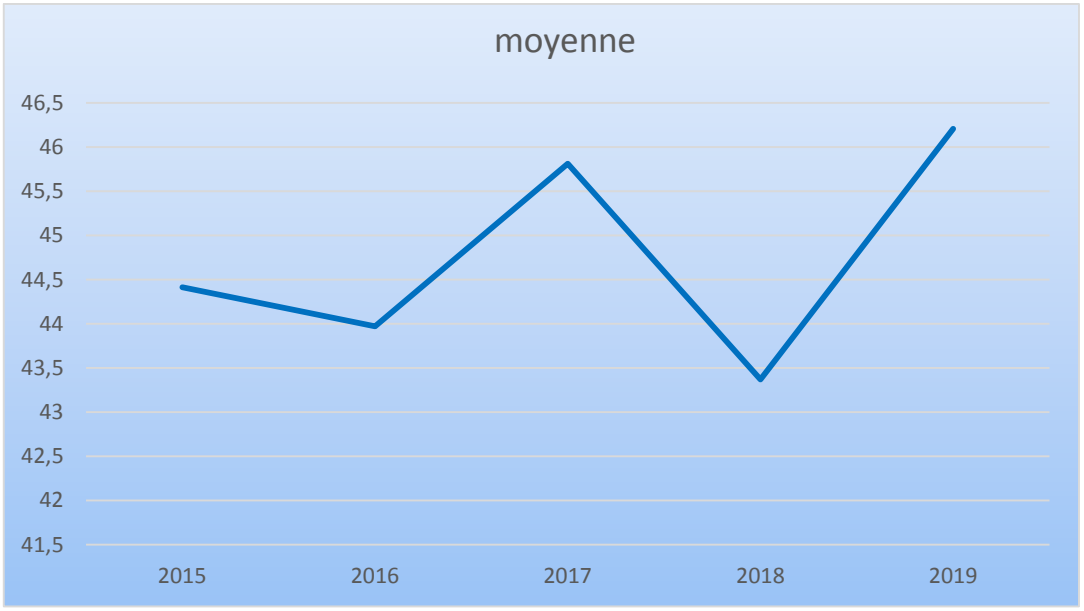


Figure 25: Age moyen des femmes ont des frottis positif en fonction de temps

Le tableau 6 et Figure 26 présentent les pourcentages des différents types des lésions épithéliales (2015_2019)

Tableau 6 : pourcentages des différents types des lésions épithéliales (2015_2019)

	2015	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**	**La moyenne (2015-2019)**
AS	27,6%	41,4%	40,4%	30,4%	25,7%	33.1%
ASC-H	2,8%	2,4%	6,1%	1,4%	5,9%	3.72%
BG	44,4%	30,59%	22,58%	37,4%	18,8%	30.75%
HG	1,07%	0,41%	0,87%	0,2%	0%	0.51%
CE	0,1%	0,2%	0%	0%	0,99%	0.25%
AGC	3,9%	15,19%	15,5%	15,9%	21,7%	14.43%
AGC lésion	0%	1,4%	4,9%	0,2%	0,9%	1.48%
AIS	0%	0%	0,58%	0%	0%	0.58%
AEC	0%	0%	0%	0%	0%	0%
AEM	0%	0,2%	0%	0%	0%	0.2%
autres	19,9%	8%	8,8%	14,2%	25,7%	15.32%

AS : ou **ASC-US** atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée

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

BG : ou LSIL lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade.

HG : ou HSIL est une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

CE : Carcinome épidermoïde.

AGC : Atypies des cellules glandulaires

AIS : Adénocarcinome endocervicale in situ.

AEC : adénocarcinome endocervical.

AEM : adénocarcinome endometrial.

Autres : autres modifications non néoplasiques

L'histogramme montre la fréquence lésionnelle au niveau cervical avec une prédominance des AS, ASC-H, BG et AGC et un léger enregistrement pour le reste des lésions.

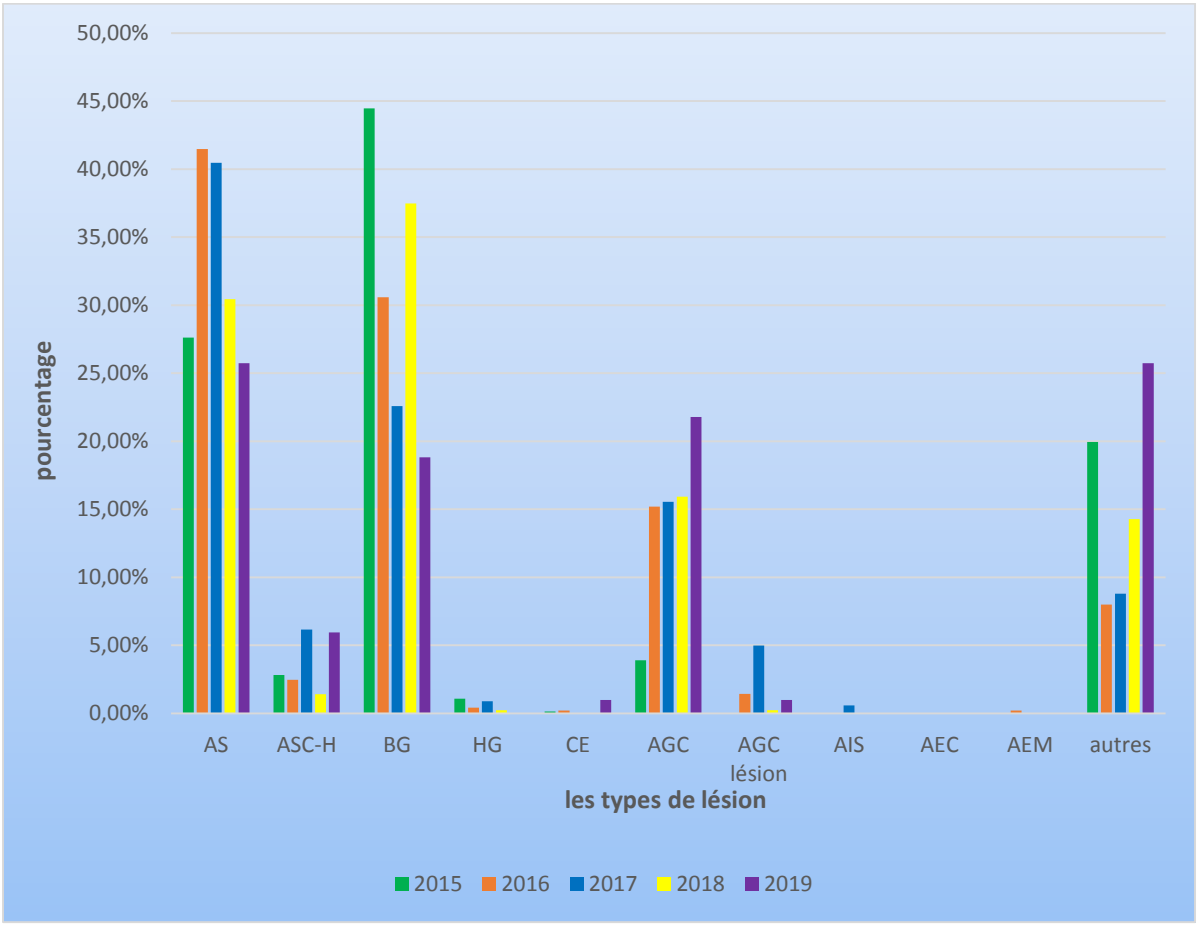


Figure26 : Histogramme des différents types des lésions épithéliales (2015-2019)

Le tableau 7 et la Figure 27 présentent les pourcentages des différents types des lésions épithéliales de chaque tranche d'âge.

Tableau 7 : Pourcentages des différents types des lésions épithéliales par tranche d'âge.

	<30	**30-45**	**45-60**	**>60**	**Total**
AS	11,99%	46,53%	35,69%	5,78%	692
ASC-H	0%	27,27%	56,06%	16,66%	66
BG	10,34%	42,72%	37,82%	9,11%	735
HG	0%	28,57%	50%	21,42%	14
CE	0%	33,33%	33,33%	33,33%	3
AGC	3,25%	36,58%	52,84%	7,31%	246
AGC lésion	11,58%	42,30%	38,46%	7,69%	26
AIS	0%	0%	100%	0%	2
AEC	0%	0%	0%	0%	0
AEM	0%	0%	100%	0%	1
autres	2,63%	32,23%	48,02%	17,10%	304

L'histogramme qui illustre les pourcentages de chaque type de lésion en fonction d'âge des petiotes. D'abord, pour les femmes moine de 30 ans il ya des faibles proportions qui ne dépassent pas (11%) pour tous les types des lésions et absence totale des lésions (ASC-H .HG . CE .AIS .AEC. AEM), En suit pour les femmes de 30 à 45 ans les types des lésions les plus répondis sont (AS. ASC-H. BG. HG .CE. AGC lésion). En outre ; la répartition de pourcentage des différentes types de lésions dans la tranche d'âge de 45 à 60 ans est la plus importantes par rapport des autres tranches d'âge entre 33 à56% et dans la quelle seulement il existe les cas positifs de AIS et AEM. En fin .pour les patientes plus de 60 ans il y a des faibles proportions pour les majorités des types de lésion avec des pourcentages entre 5 à 16% ;à l'exception de CE 33%.

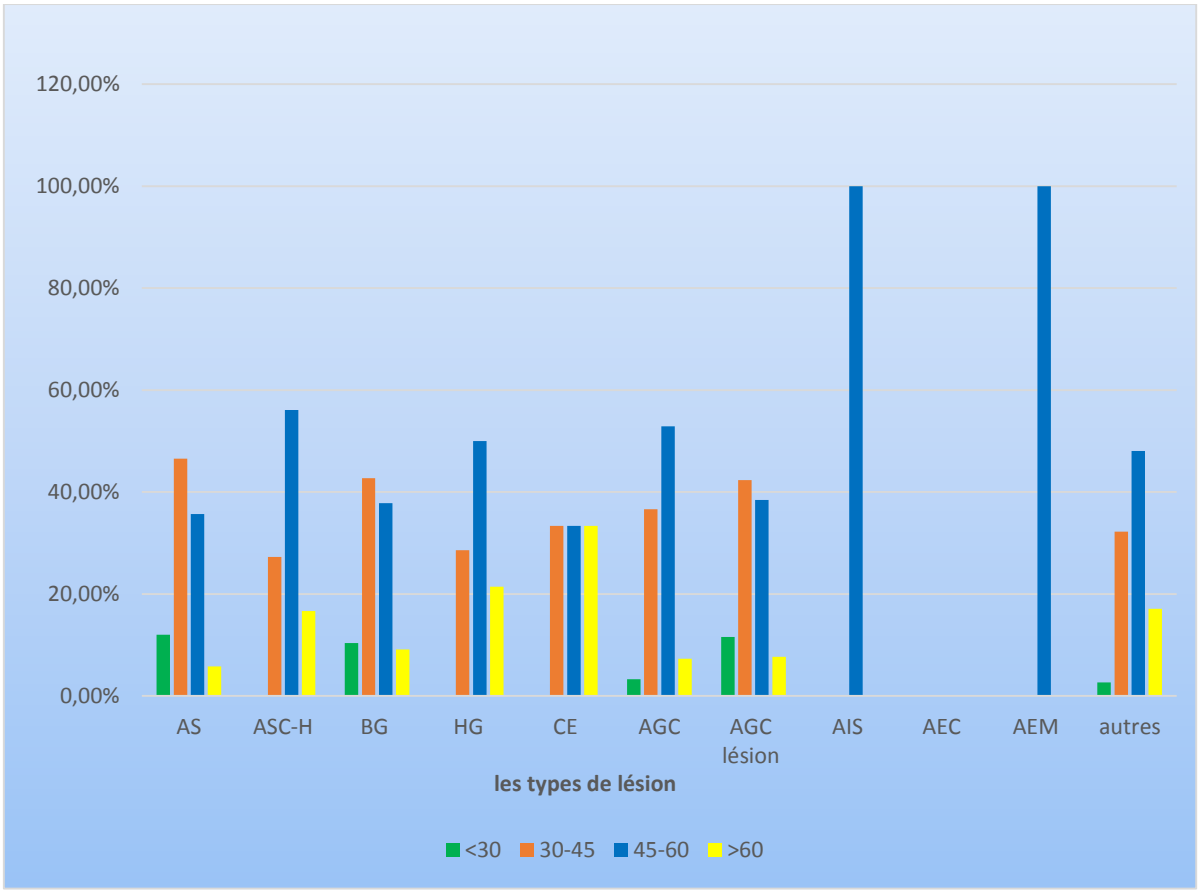


Figure 27 :L'histogramme de chaque type de lésion pour les différentes tranches d'âge.

2.1.2. Carcinome invasif :

Nous avons établés une étude rétrospective de55patientes d'origine de wilaya de Médéa incluses dans cette population d'étude. Que 100% des patientes ont un carcinome invasif du col utérin, recrutées et prises en charge au niveau du service d'oncologie-radiothérapie de CAC Blida, entre Janvier 2015 et Décembre 2019.

L'âge des patientes

Tableau 8 et Figure 28 présentant les pourcentages des patients qui ont un cancer invasif pour chaque tranche d'âge. Les résultats obtenus mettent en évidence une variation proportionnelle de l'incidence du cancer du col de l'utérus en fonction d'âge avec un pic correspondant à la tranche d'âge la plus touchée plus de 60 ans, qui représente 52.7 % de la série d'étude, et une moyenne d'âge de 61ans.

Tableau8 : pourcentages des patients qui ont un cancer invasif pour chaque tranche d'âge.

Age	<30	30-45	45-60	> 60
nombre des patientes	**0**	**4**	**22**	**29**
Pourcentage	**0%**	**7.3%**	**40%**	**52.7%**

L'histogramme montre que la tranche la plus touché par un carcinome invasif est l'âge supérieur à 60 ans en comparaison avec les autres tranches d'âge.

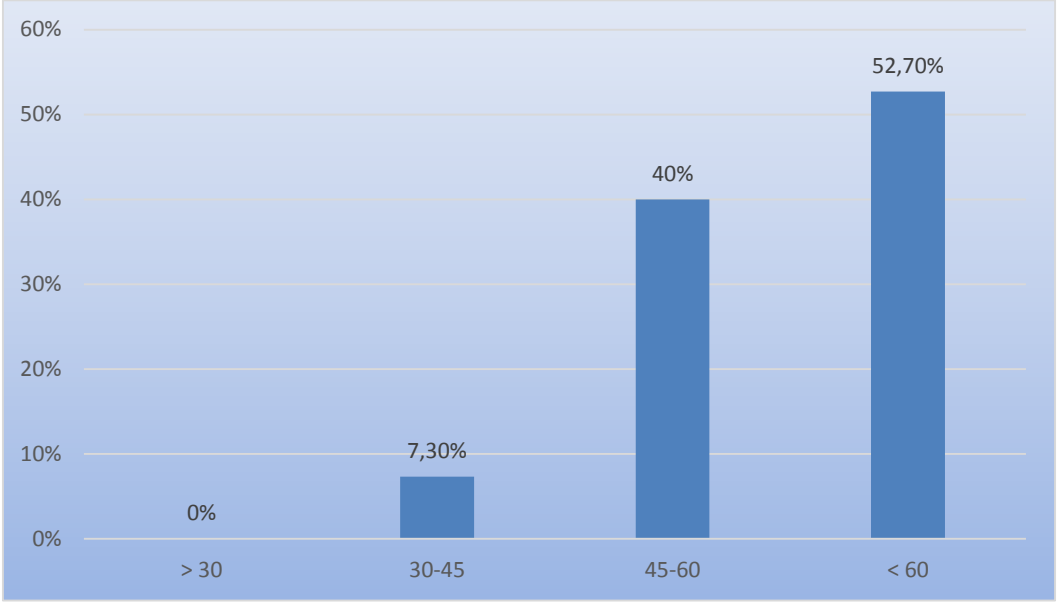


Figure 28 : prévalence du carcinome invasif par tranche d'âge (2015-2019)

Selon le tableau 9 nous constatons que le tabac n'a aucun effet sur l'évolution du cancer du col et l'âge moyen de mariage avec les grandes multipares et ceux qui ont utilisé les contraceptions sont ceux qui ont été les plus exposé au cancer du col de l'utérus.

Tableau 9 : les moyennes et les pourcentages des différents facteurs de risque associé à l'évolution de cancer de col de l'utérus.

Facteurs de risque	
L'âge de Ménarche	Age moyen 13 ans
L'âge de Mariage	Age moyen 20 ans
Grandes multipares	75%
Premier rapport	100% lors du mariage
Contraception	37,34%
Tabac	0%

L'incidence :

Tableau10 : L'incidence de cancer de col de l'utérus dans la wilaya de Médéa pour chaque année.

L'année	l'incidence
2015	$11,55.10^{-5}$
2016	$6,09.10^{-5}$
2017	$11,96.10^{-5}$
2018	$8,5.10^{-5}$
2019	$9,85.10^{-5}$

L'histogramme de la Figure 29 illustre l'incidence de cancer de col de l'utérus dans la wilaya de Médéa une valeur minimale 6/100,000 en 2016 et une valeur maximale enregistré en 2017 12/100,000). Avec l'incidence générale pour les 5 ans est 9.59/100,000 femme.

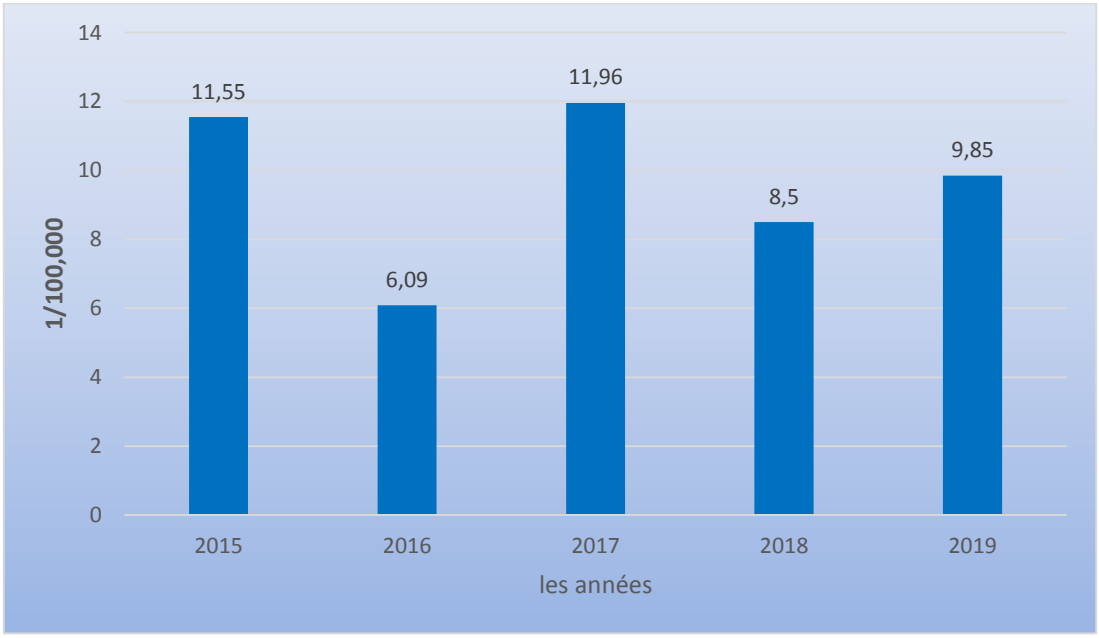


Figure 29 : L'incidence de cancer de col de l'utérus dans la wilaya de Médéa en fonction du temps

2.2. Discussion :

Le cancer de col de l'utérus constitue aujourd'hui un problème de santé publique en Algérie, en raison des fardeaux qu'ils entrainent pour la société en termes de morbidité, mortalité et le cout de prise en charge.

Les activités de détection précoce sont très importantes dans la réduction de l'incidence des cancers. Le cancer du col de l'utérus est un bon candidat au dépistage. Il constitue une menace évitable pour la santé publique, l'histoire de la maladie est bien connue et passe par plusieurs phases précancéreuses dépistables, il existe des tests de dépistage acceptables par la population et des tests de diagnostic à raison d'amélioration considérable du pronostique ainsi que différentes stratégies de traitement disponibles.

Grâce à ce dépistage. Il ya la détection précoce permet une prise en charge thérapeutique rapide et précoce peut être au début de leur apparition permettant l'augmentation de chance d'une guérison complète de la maladie. Ainsi la morbidité et la mortalité liées à ce type de cancer peuvent être aussi réduites.

Un programme de lutte contre le cancer de col de l'utérus a été lancé en Algérie depuis 2001 **(BOUDIAF 2016).**La wilaya de Médéa est une wilaya pilote pour le programme nationale de la lutte contre le cancer du col de l'utérus ; s'est à dire, elle est parmi les premières wilayas qui font se programme de dépistage.

Notre travail s'inscrit dans le cadre d'une étude rétrospective de dépistage du cancer du col de l'utérus dans la wilaya de Médéa. Pour ce faire 17696 frottis analysé entre 2015 et 2019 dans le but de contribuer à une prévalence du cancer de col.

Dépistage

Les dépistages individuels, effectué chez les privés, sans avoir de données. Le résultat de l'enquête « Stepwise » montre que la fréquence de la réalisation du test de dépistage est estimée à 12,7% chez la femme algérienne âgée entre 18 et 69 ans. La répartition par tranche d'âge montre un taux élevé dans la tranche d'âge 45-59 ans, soit 21,0% et un taux très bas de la tranche d'âge 18-29 ans (4,5%). Donc Ce taux de la réalisation du test de dépistage est de 15,5% chez la population cible (les femmes âgées de 30 à 49 ans) **(Nadir et al 2018)**

L'analyse rétrospective de dépistage de CCU dans la région d'ouest algérien (Tlemcen) entre 2007 et 2011pour 9182 frottis a montré que le taux de couverture des femmes ayant effectué au moins un frottis sur les cinq années par rapport à la population cible est de 3,2 %. Seulement. **(Boublenza et al 2013)**

L'évaluation de l'activité de dépistage par frottis cervico-vaginaux au niveau e la wilaya de Tizi-Ouzou entre 2007 à 2014 sur 4493 frottis réalisés a montré quela prévalence de la dysplasie a été de 10.1% **(Toudeft et al 2016).** Mais dans notre analyse rétrospective de dépistage les anomalies des cellules épithéliales représentent 11.86% par rapport au nombre total des frottis 17696 pour les cinq ans d'étude.

L'analyse descriptive de ces anomalies a montré un taux de 40,6 % pour les cellules atypiques de signification indéterminée (ASC-US), les lésions de bas grade BG représentent 36,8 %, alors que les lésions de haut grade HG 13,3 %. Pour les cas cancéreux, les carcinomes épidermoïdes représentent 1,5% et les adénocarcinomes 1,9 % **(Boublenza et al 2013).**Les dysplasies étaient dominés par les lésions de bas grade de malignité (67 %), suivies par les atypies glandulaires (AGC) (22 %), les atypies malpighiennes (ASC) (9 %), puis par les lésions de haut grade (HSIL) (0,9 %) **(Toudeft et al 2016)**. Par rapport de notre étude qui montre que le taux d'ASC-US est 33.1%, les lésions de bas grade BG représentent 30.75%,les lésions de haut grade HG 0.51%,les atypies glandulaires AGC 14.43% et finalement les carcinomes épidermoïdes représentent 0.25%.

La répartition des anomalies en fonction de l'âge montre qu'un maximum est atteint entre 41 et 50 ans. Cette analyse statistique nous a permis de constater une augmentation progressive de la participation au dépistage avec 34 % des frottis enregistrés en 2011**(Boublenza et al 2013).** La tranche d'âge (40–59 ans) était la plus touchée par ces lésions. La dysplasie a été trouvée plus fréquente chez les femmes

multipares et les femmes ménopausées **(Toudeft et al 2016)** et dans notre analyse la tranche d'âge la plus touchée par ces lésions est de 45à 60 ans.

Facteur de risque :

• Absence de dépistage :

L'absence de dépistage et de suivi gynécologique constitue un facteur de risque majeur de CCU. L'âge moyen du diagnostic est de 54 ans. **(BOUDIAF 2016)**. Dans les pays en voie de développement, l'insuffisance du suivi gynécologique est considérée comme un véritable facteur de risque dans le développement du cancer du col de l'utérus. Alors que 90% des cas de CCU avaient n'a jamais eu de test Pap (**Doudja Hammouda et al 2005)**.

A l'heure actuelle le dépistage de CCU est un dépistage dit « individuelle » ou encre « opportuniste » dans la plupart des centres de dépistages algérien. Cela signifie que les femmes de la population cible ne sont pas sollicitées pour effectuer ce dépistage. Le premier indicateur de suivi du programme de détection précoce du cancer du col utérin, est le taux de participation de la population cible au dépistage (taux de couverture), qu'il a malheureusement un ordre décroisent dans notre population d'étude.

A l'issu de notre analyse, nous avons remarqué que le nombre de frottis effectué pour fin de dépistage a été diminuée durant les dernière cinq ans (2015-2019), comme il est illustré dans la figure23.

• Activité sexuelle précoce :

Autrefois, on avait déjà remarqué que le cancer du col de l'utérus était extrêmement, fortement associé à l'activité sexuelle. Un facteur primordial est donc l'âge précoce du premier rapport sexuel. Plus la femme est jeune lors de son premier rapport sexuel, plus le risque de cancer ultérieur du col de l'utérus est élevé. Cette observation met l'accent sur une étiologie infectieuse probable de cette pathologie cancéreuse.

Les femmes qui ont leur première relation sexuelle à un jeune âge augmentent leur risque de développer de CCU. Il serait probable que le virus du papillome humain (HPV) infecte plus facilement le col de l'utérus d'une jeune femme, parce que les cellules du col de l'utérus sont immatures **(ERRHAIMINI 2009).** Les cas de CCU signalés premier rapport sexuel à un âge plus jeune (médiane, 16 ans) mais il n'y avait pas de tendance linéaire du risque. **(DOUDJA Hammouda et al 2005)**

Dans notre contexte, le début d'activité sexuelle est déterminé par l'âge au mariage. Malgré les rapports selon lesquels le l'âge des débuts sexuels est fortement corrélé à l'incidence de HPV dans le monde, les données sur les débuts sexuels en la région parce que le sujet est perçu comme un tabou ; cependant, l'âge des débuts sexuels est estimé entre 19 et 23 ans **(Hamdi 2018).** Ces résultats sont en accord avec nos résultats qui confirment que l'âge précoce de mariage est un facteur de risque de développement du cancer du col au niveau de la wilaya.

Les Autres facteurs ou cofacteurs :

La grande majorité des femmes infectées par un type de HPV oncogène ne développent pas de cancer du col, ce qui laisse à penser que d'autres facteurs, agissant en même temps que L'HPV, augmentent le risque de provoquer la maladie.

• La parité :

Les données recueilles aujourd'hui sur l'épidémiologie du cancer du col de l'utérus permettent de considérer la multiparité comme un facteur de risque bien établi. En effet, il est décrit une augmentation du risque de développement du cancer du col utérin chez les femmes de grande multipares.

D'autres études corroborent cette relation positive établie entre le nombre d'enfants et le cancer du col. La raison physiologique de cette association n'est pas claire ; des facteurs hormonaux liés à la grossesse ou le traumatisme cervical lié à l'accouchement sont des explications possibles. D'après certains auteurs, la grande multiparité est un sérieux facteur de risque étant donné que la grossesse peut produire des changements dans l'épithélium cervical qui peut évoluer vers un état dysplasique **(ERRHAIMINI 2009)** Les femmes qui ont déclaré 4 enfants ou plus étaient également à une augmentation de risque. (**Doudja Hammouda et al 2005)**. À cet égard, ils ont évoqué le rôle éventuel de traumatismes multiples du col.

Ainsi, nous rapportons dans nos résultats un nombre élevé de patientes multipares présentant un cancer invasif du col utérin. Cette proportion est de75% des cas, avec une

parité moyenne avoisinant 5 pares ce qui concorde avec les résultats des auteurs cités ci-dessus

• Contraception hormonale :

Utilisation prolongée de contraceptifs oraux : cofacteur possible. Les recherches semblent montrer qu'il existe une relation potentielle à long terme entre l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux et le développement du cancer du col utérin. Selon **gAo et al** Après 10 ans d'utilisation de contraception hormonale vers l'âge de 20-30 ans, on observe une augmentation de l'incidence cumulative de cancer du col invasif à l'âge de 50 ans de 3,8 à 4,5/1 000 dans les pays développés **(gAo et al 2014).** La contraception orale séquentielle a été incriminée dans la genèse des adénocarcinomes. **(BOUDIAF 2016)**

La prise de contraceptifs est un élément qui doit être pris en considération dans toute étude épidémiologique sur le CCU. La plupart des études publiées sur le sujet vont dans le sens d'une augmentation du risque, mais pour ses résultats montre que L'utilisation de contraceptifs oraux (CO) n'a pas été associée à un risque de CCU dans la région « Alger » Dans certaines études, la prise de contraceptifs oraux à un âge précoce a été corrélée à un risque plus élevé **(DOUDJA Hammouda et al 2005).** Ces résultats confirment nos résultats avec un pourcentage de 37.3% enregistré chez les patientes présentant un cancer invasif indiquant que la contraception est considéré comme un facteur favorisant l'apparition de la maladie.

• L'ethnicité

Les pays de la région MENA (Les pays du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord) sont conservateurs en matière de sexualité comportements par rapport à l'Occident, car ils ont des normes religieuses et sociales .En effet, l'islam façonne les pratiques et habitudes, y compris la santé sexuelle et reproductive et impose que les rapports sexuels soient pratiqués dans le cadre du mariage. **(Hamdi 2018)**Ces résultats confirment nos résultats avec100% des premiers rapports sexuelles ont lors de mariage.

La région Moyen-Orient et Afrique du Nord (MENA) est considérée très conservateur, c'est-à-dire que la majorité de la population partage valeurs culturelles conservatrices

(Obeidet al 2020). A cause de ça nous marquons l'absence totale de tabagisme dans les femmes qui ont développés un cancer invasif .ça nous permettons d'éliminer le comme un facteur de risque pour le développement de CCU dans notre population d'étude.

L'âge :

L'âge moyen de survenue des cancers du col utérin est de 51 ans **(ERRHAIMINI 2009),** et l'âge moyen du diagnostic est de 54 ans. **(Ouahioune2016)**

Le pourcentage en fonction de l'âge en Algérie et au Maroc augmente rapidement avec l'âge jusqu'à 50-54 ou 55-59 ans, puis est restée constante (Algérie) ou en baisse (Maroc).

Aucun cas de CCU n'a été observé chez les femmes de moins de 30 ans Algérie, Maroc et Égypte. **(Mohamed Hussein et al 2016)**

Dans notre wilaya d'étude, la tranche d'âge la plus touchée de cancer invasif se situe entre 50 et 69 ans, l'âge moyen des cancers invasifs est de 61 ans, celui des lésions pré invasives entre 45 et 60 ans et l'âge moyen d'avoir une dysplasie des cellules cervicale est **44.75** ans, ce qui est en accord avec les résultats des auteurs

L'incidence :

Une diminution de la mortalité par cancer du col de l'utérus de 50 à 75% est mentionnée au cours des 50 dernières années **(Panagiotis et al 2016)**

L'incidence des carcinomes cervicaux (CCU) à Alger, le capitale de l'Algérie, était de 12,6 / 100 000 en 1993-1997, il est 4 fois plus faible que dans les registres du cancer en Afrique subsaharienne et dans le sud Afrique. **(DOUDJA Hammouda et al 2005)**

Selon les données les plus récents de GLOBOCAN2019 sur l'incidence et mortalité liée ou cancer du col de l'utérus. Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les grandes régions géographique.

L'incidence de CCU est 43.1 dans Afrique du sud qui représente la plus grande valeur d'incidence, suivie par Afrique de l'est 40.1, et Afrique de l'Ouest 29.6 nouveaux cas par100,000 .par contre des incidences beaucoup plus faibles pour Europe du Sud 7.8, Afrique du Nord 7.2 et 4.1 pour Asie occidentale qui représente l'incidence de CCU la plus basse dans le monde. Mais pour notre pays l'incidence de CCU de 2018 est8.1qui ressemble notre résultat d'incidence en 2018 qui est 8.5nouveaux cas par100, 000 femmes.

En raison des fardeaux qu'ils entrainent pour la société en termes de morbidité, mortalité. Les taux de mortalité de CCU est aussi variable pour les différentes grandes régions géographique, Pour les régions qui représentent les plus grandes valeurs d'incidence ont aussi les plus grandes taux de mortalité à cause de l'imperfection de son système de santé comme les pays de Afrique de l'est 30.0 et suivi par les pays de Afrique du sud 20.0 et Afrique de l'Ouest 23.

Mais pour les régions qui ont les plus faibles incidences les taux de mortalité sont aussi faibles. Pour l'Afrique du Nord le taux de mortalité est 5.1 suivi par l'Asie occidentale 2.5 et l'Europe du Sud par 2.2, et finalement en Algérie taux de mortalité est 5.5

Au cours de notre étude, nous avons été confrontés à quelques difficultés. Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, la totalité des informations n'avait pas été retrouvée.

Il n'y a pas de coordination entre dépistage par FCV et la prise en charge de CCU, due à l'absence de l'organisation entre les différents établissements de santé .qui servira à un manque d'information et incertitude de situation épidémiologique actuelle. Cela a par conséquence de perturber la planification pour puis lutté au amélioré les moyens de lutte contre ce type de cancer. Donc ça nous exige de faire beaucoup d'études épidémiologiques rétrospectives pour puis remplir les lacunes de notre système de santé.

Conclusion

Conclusion :

Le cancer du col utérin représente toujours un problème de santé publique, surtout dans les pays en développement où il constitue une cause majeure de décès dus au cancer chez la femme.

La présente étude à Médéa que les résultats observés sont similaires aux données de la littérature ; les mêmes résultats ont été trouvés dans des études maghrébines (Maroc, Tunisie,) et de Moyen-Orient et d'Afrique du Nord.

Les résultats de notre recherche indiquent que les réalisations du programme restent encore loin des objectifs qu'il s'est fixé, notamment en termes de participation de la population cible.

Le taux élevé des perdues de vue, ainsi que l'écart important entre le nombre de cas de CCU attendu et le nombre de cas diagnostiqué dans le cadre du programme, sont d'autres éléments qui suscitent une profonde réflexion sur les éventuelles contraintes à l'exécution du programme de détection précoce du cancer du col. En effet la responsabilité des femmes face à leur état de santé. Des études complémentaires seraient souhaitables pour mieux analyser les désirs des femmes, leurs craintes, leurs réticences face au dépistage du CCU.

Les dysplasies du col utérin sont fréquentes, la sensibilisation, l'éducation de la population, et le dépistage précoce demeurent les pistes à privilégier pour maîtriser le cancer de col de l'utérus. Il est fortement recommandé de fortifier le programme de dépistage organisé du CCU par l'augmentation du nombre de femme dépisté (ayant activité sexuelle) en comparaison au dépistage individuel dit opportuniste; la situation actuelle indique la faiblesse des femmes dépistées par rapport au nombre démographique de femmes de la wilaya.

L'étude que nous avons réalisée consiste à essayer de déterminer les facteurs de risque de cette pathologie cancéreuse dans notre population de la wilaya de Médéa. Les résultats obtenus rejoignent d'autres, rapportés par la bibliographie et démontrent que l'âge précoce de mariage, la prise des contraceptifs, la multiparité et l'âge constituent de véritables facteurs de risque dans la survenu d'un CCU.

Ces données permettent de définir des populations à risque pour lesquelles une surveillance régulière par la réalisation de frottis cervico-vaginaux est préconisé.

A la lumière des données recueillies, il parait certain que l'instauration d'une politique de dépistage du CCU reste le meilleur moyen pour prendre en charge cette pathologie cancéreuse. 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.

De plus, la mise en place d'une vaccination anti-HPV pour les personnes naïves au HPV comme les jeunes filles à partir de 11 ans pourra conduire à réduire le fardeau de l'infection des types de HPV et induit une diminution significative de l'incidence du cancer utérin dans notre pays.

Références

-A-

- **Abbara A. (2013)** Interactif en Gynécologie Obstétrique (Frottis cervico-utérin (FCU), Frottis cervico- vaginal)

- **Adriana Gutiérrez-Hoya; Octavio Zerecero-Carreón ; Arturo Valle-Mendiola ; Martha Moreno-Lafont; RubénLópez-Santiago. (2019)**Cervical Cancer Cells Express Markers Associated with Immunosurveillance; Journal of Immunology.

- **Alain S ; Hantz S ; Denis F. (2010)** Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection.

- **Arbyn M.(2013)** Epidémiologie du cancer du col utérin dans le monde ; Symposium international sur la prévention du cancer du col utérin : Dépistage, Vaccination et Perspectives pour les Pays en Développement. SKHIRAT, Maroc.

-B-

- **Barbara Young; Phillip Rodford; GéraldineO'Dowd (2013)** Wheater'sFunctional HistologyA Text and Colour Atlas (six edution).

- **Bauer H M; Ting Y; Greer C E; Chambers J C; Tashiro C J; Chimera J; Reingold A; Manos M. (1991)**Gemtal human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method.

- **Beaudin S; Naspetti M; Montixe C. (2015)** les papillomavirus humains actualisation des connaissances.

- **Belnap D ; Olson N ; Cladel N ; Newcomb W ; Brown J ; Kreider J ; Christensen N ; Baker T. (1996)** Conserved features in papillomavirus and polyomavirus capsids. J Mol Biol 259 ,249–63.

- **Bernard Blanc ; Daniel Serin. (2005)** Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer.

- **Benlahrech ZB; Kerbboua A ; Bouzid k. (2018)** Prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. Revue El-Hakim, VolIII24-29.

- **Boublenza L ; Moulessehoul S ; Beldjillali H ; Hadef K ;Boulenouar F ;Chabni N Meguenni K. (2013)** Analyse des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus dans une région de l'ouest Algérien entre 2007 et 2011. 5:11-15.

- **BOUDIAF Abdelmalek. (2016)** Manuel de Prise en charge Du cancer du col de l'utérus. Le Ministre de la santé de la Population et de la Réforme Hospitalière.

- **BOUHADEF A ; ASSELAH F ; BOUDRICHE A ; CHAOUI N ; BENSERAI F/Z ; KADDOURI-SLIMANI A & collaborateurs. (2016)** cytopathologie de dépistage des précurseurs et du cancer du col de l'utérus (2 emeédition).

-C-

- **CHiah Belkheyr. (2014)** Contribution à l'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Bechar et la recherche du Papillomavirus humain par la réaction de polymérisation en chaine.

- **Clara B; woondman J. (2007)** the natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. Nature reviews Cancer.

-D-

- **Di Pietro Marisa, Filardo Simone, Maria GraziaPorpora, Nadia Recine, Maria Agnese Latino, Rosa Sessa. (2018)** HPV/Chlamydia trachomatisco-infection: metagenomic analysis of cervical microbiota in asymptomatic women New Microbiologica.

- **DoudjaHammouda ; Gary M ; Clifford ; Sophie Pallardy ; GhassanAyyach ; AsmaChe´kiri ; Arab Boudrich ; Peter J F. Snijders ; Folkert J ; van Kemenade ; Chris J L M Meijer ; AnissaBouhadef ; ZahiaZitouni ; DjamilaHabib ; Nadia Ikezaren and Silvia Franceschi. (2011)** Human papillomavirus infection in a population-based sampleof women in Algiers, Algeria

- **Doudja Hammouda ; Nubia Mun˜oz ; Rolando Herrero ; Annie Arslan ; Anissa Bouhadef et al**. **(2005**) Cervical Carcinoma in Algiers, Algeria: Human Papillomavirus and Lifestyle Risk Factors. *Int. J. Cancer:* **113,** 483–489 (2005) 2004 Wiley-Liss, Inc.

-E-

- **ECHAFI Younes. (2019)** Cancer du col utérin Etude anatomopathologique. faculté de médecine et de pharmacie MARRAKECHE université CADI AYYADE. Thèse N° 139.

- **Emily M Nunes ; Valéria Talpe-Nunes ; Laura Sichero. (2018)**Epidemiology and biology of cutaneous human papillomavirus.

- **ERRHAIMINI M. (2009**) Profil épidimio-clinique thérapeutique et évolutif du cancer du col utérin au CHU MOHAMMED 6 .MARRAKECHE. Thèse 45. 2009

-F-

- **Faridi R; Amreen Zahra A; Khan K ; Idrees M. (2011)** Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer.Virology Journal, 8: 269.

- **Fritih R; Yousfi A ; Maloum N ; Hammou F-H ; Benserai F. (2010)** Cancer du col de l'uterus en Algerie. Ann Path 2010;7(40):p3.

-G-

- **Gao et Zheng. (2010)** High-risk HPV E5-induced cell fusion: a critical initiating event in the early stage of HPV-associated cervical. Virology Journal , 7:238

- **gAo t, WAng J, li H. (2014)**Transcriptome anal- ysis reveals the effect of oral contracep- tive use on cervical cancer. Mol Med Rep, 2014; 10:1703-1708.

-H-

- **Hamdi Sabrine. (2018)**The impact of teachings on sexuality in Islam on HPV vaccine acceptability in the Middle East and North Africa region. Journal of Epidemiology and Global Health 7 S17–S22.

- **Hantz S ; Alain S ; Denis F**. (**2013)** Vaccins prophylactiques anti papillomavirus : enjeux et perspectives. GynecolObstetFertil 2013; 34:647-55.

- **Haute Autorité de Santé (HAS) (2013)** Conditions pré-analytiques de réalisation de la recherche du génome (ADN) des Papillomavirus Humains (HPV) oncogènes à partir de frottis cervico-utérins.

- **Haute Autorité de Santé (HAS). (2010)** Guide patient - affection de longue durée. La prise en charge d'un cancer du col de l'utérus.

- **HAYATI Zineb** (2018). Le dépistage du cancer de col utérin : Evaluation du programme de détection précoce. Faculté de médecine et pharmacie univercité de Sidi Mohemed Ben Abdellah. Thèse 121/18.

- **Ho G Y F; Bierman R; Beardsley L; Chang C J; Burk R D. (1998)**Naturalhistory of cervicovaginal papillomavirus infection in young women.

-J-

- **Jenkins D. (2001)** Diagnosing human papillomavirus: recent advances. 53-62.

- **Joseph A Westrich; Daniel W Vermeer; Alexa Silva; Stephanie Bonney**. **(2020)**CXCL14 suppresses human papillomavirus-associated head and neck cancer through antigen specific CD8+ T cell responses by upregulating MHC-I expression.

- **Joseph A; Westrich**; **Cody J; Warrena C**; **Dohun P. (2018)** Evasion of Host Immune Defenses by Human Papillomavirus**.**AuthorManuscript.

-K-

- **Kamina P. (2006**) Anatomie gynécologique et obstétricale.

- **KAMISSOKO Mady Joseph M. (2018)** Cancer du col de l'utérus à Bamako : à propos d'un suivi de 37 cas

- **Khenchouche A. (2014**) Le cancer du col de l'utérus : coïnfection par le papillomavirus humain et par le virus d'Epstein-Barr. Thèse de Doctorat, Université Ferhat Abbas Sétif-1, Algérie.

- **Kurita Takachi; Shun-IchiChitose; kiminori Sato; HirohitoUmeno. (2019)** pathological mechanisme of laryngeal papillomatosis based on laryngeal epithelial characteristic: pathological mechanisme of laryngeal papillomatosis.

-M-

- **Michael Parfenova; Chandra SekharPedamallub; Nils Gehlenborg. (2014)** Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers.

- **Mihoubi A**. **(2009)** Effet des habitudes alimentaires sur les cancers du tube digestif au niveau de la wilaya de Batna Etude cas-témoins. Thèsemédical.

- **Mohamed Hussein Wafaa; Wagida A; Attaleb Anwar Mohammed, Mazini Loubna, AstaFörsti, Roxana-Delia Trimbitas and KhyattiMeriem. (2016).** The infection-associated cancers in NorthAfrican countries.

- **Monroy-García A ; Miguel A G;Benny W S ; Georgina P ; Jorge H.** (**2011**) A novel HPV 16 L1-based chimeric virus-like particle containing E6 and E7 seroreactive epitopes permits highly specific detection of antibodies in patients with CIN 1 and HPV-16 infection. Virology Journal 18:59.

- **Monsonego J EUROGIN. (2016)** Roadmap on cervical cancer prevention GynecolObstetFertil.

-N-

- **Nadir Dj ; Touami S ; Kaouadji N ; Benkaddour M ; Hellal H ; Mahnane A ; Hammouda N ; Djaker A ; Meziane A. (2018)**Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des Maladies Non Transmissibles.

- **Nagayasu Egawa; KiyofumiEgawa; Heather Griffin; John Doorbar. (2015)** Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia Viruses.

-O-

- **Obeid DA ; Shaihana A ; Almatrrouka ; Alfageehb M B ; Al-Ahdala C ; Alhamlana F S. (2020)** Human papillomavirus epidemiology in populations with normal or abnormal cervical cytology or cervical cancer in the Middle East and North Africa: A systematic review and meta-analysis. J Infect Public Health.

- **Ouahioune W; Djedeat B; Oukrif S; Feraoun Si. (2016)** Manuel de prise en charge du cancer du col de l'utérus. 27-48.

- **OMS. (2017)** Lalutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles (2eme éd) Organisation mondiale de la Santé. Genève, Suisse.

-P-

- **Panagiotis Tsikouras1 ; StefanosZervoudis ; BacharManav ; EiriniTomara ; George Iatrakis ; ConstantinosRomanidis ; Anastasia Bothou ; George GalaziosJBUON. (2016**)Cervical cancer: screening, diagnosis and staging.

- **Patrick L Hindmarsh; Laimonis A Laimins. (2007**).Mechanisms regulating expression of the HPV 31 L1 and L2 capsid proteins and pseudovirion entry. Virology Journal4:19.

-R-

- **Riethmuller D. (2013)** Dépistage du cancer du col de l'utérus : restaurer ou reconstruire ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité 37 : 671–679.

- **Riotton G ; Christopherson W M. (1973)** Classification histologique internationale des tumeurs. Cytologie de l'appareil génital féminin.

- **Roncin L; Touzalin A; Fleury H J. (2009)** Papillomavirus humains et tumeurs des voies aérodigestives supérieures*Human papillomavirus and head and neck squamouscellcarcinomas*.La Lettre de l'Infectiologue • Tome XXIV - n° 1 –

-S-

- **Sarakaranyanan R; Wesley R S. (2004)**Guide pratique pour le dépistage visuel des néoplasies cervicales, Lyon.

- **Sellors J W; Sankaranarayanan R. (2004)** Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants. Lyon, France.

- **ShiyuanHong;Laimonis A Laimins.(2018)** Manipulation of the innate immune response by human papillomaviruses.

- **Song Cao; Kristine M Wylie; Matt A. (2019)** Dynamic host immune response in virus associated cancers.

- **Steinbach A; Angelika B; Riemer. (2018)**Immune evasion mechanisms of human papillomavirus .International Journal of Cancer.

-T-

- **TAZI Mohamed Adnan; BENJAAFAR Sourdine; ER-RAKI Abdelouaheb. (2014)**Ministère de la Santé du Maroc. Registre des cancers de Rabat. Résultats de l'année 2005 ; 2009.

- **The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). (2019)** http://globocan.iarc.fr

- **Toudeft F ; AcidZ,klitous N, FaziletSaidi.(2016)** Estimation de la prévalence des dysplasies du col utérin : étude rétrospective sur la population des femmes dépistées au niveau de l'EPH de Draa-EL-Mizan (Algérie) de 2007 à 2014.

-V-

- **Vonsky M; Shabaeva M; Runov A; Lebedeva N; Chowdhury S; Palefsky J M;IsaguliantsM.(2019)**.Carcinogenesis Associated with Human Papillomavirus Infection. Mechanisms and Potential for Immunotherapy.

-Y-

- **Yoshiko Iwai; Masayoshi Ishida; Yoshimasa Tanaka.(2002)** Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade.

- **Young b Stevens(2008)** Atlas d'histologie fontionnelle de weater (2 emeédution).

-Z-

- **Zitouni M ; Amoukrane; Cherf-Bouzida**. **(2019**) Plan national cancer 2015-2019: nouvelle vision stratégiquecentrée sur le malade.

ANNEXE

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

ANNEXE I.1. Classification de papillomavirus

Genre	Espèce	Type principal	Autre types	Commentaires
Alpha-papillomavirus	1	HPV 32	HPV 42	Bas risque, lésions orales ou génitales
	2	HPV 10	HPV 3, 28, 29, 78, 94	Bas risque, lésions cutanées, parfois muqueuses
	3	HPV 61	HPV 62, 72, 81, 83, 84, 86, 87, 89	Bas risque, lésions muqueuses
	4	HPV 2	HPV 27, 57	Verrues vulgaires
	5	HPV 26	HPV 51, 69, 82	Haut risque, lésions muqueuses
	6	HPV 53	HPV 30, 56, 66	Haut risque, lésions muqueuses
	7	HPV 18	HPV 39, 45, 59, 68, 70, 85	Haut risque, lésions muqueuses
	8	HPV 7	HPV 40, 43, 91	Bas risque lésions cutanées et muqueuses
	9	HPV 16	HPV 31, 33, 35, 52, 58, 67	Haut risque, lésions muqueuses
	10	HPV 6	HPV 11, 13, 44, 74	Bas risque, condylomes acuminés, papillomatose laryngée
	11	HPV 34	HPV 73	Haut risque, lésions muqueuses
	12	RhPV 1		Papillomavirus singe Rhésus
	13	HPV 54		Bas risque, lésions muqueuses
	14	HPV 90		Bas risque, lésions muqueuses
	15	HPV 71		Bas risque, lésions muqueuses
Beta-papillomavirus	1	HPV 5	HPV 8, 12, 14, 19, 20, 21, 25, 36, 47, 93	Lésions cutanées, généralement bénignes. Lésions parfois malignes: épidermodysplasie verruciforme, immunodéprimés
	2	HPV 9	HPV 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80	Lésions cutanées, généralement bénignes. Lésions parfois malignes: épidermodysplasie verruciforme, immunodéprimés
	3	HPV 49	HPV 75, 76	Lésions cutanées bénignes
	4	HPV 92		Lésions cutanées pré-cancéreuses et cancéreuses
	5	HPV 96		Lésions cutanées pré-cancéreuses et cancéreuses
Gamma-papillomavirus	1	HPV 4	HPV 65, 95	Lésions cutanées
	2	HPV 48		Lésions cutanées
	3	HPV 50		Lésions cutanées
	4	HPV 60		Lésions cutanées
	5	HPV 88		Lésions cutanées
Mu-papillomavirus	1	HPV 1		Verrues vulgaires, plantaires
	2	HPV 63		Verrues vulgaires, plantaires
Nu-papillomavirus	1	HPV 41		Lésions cutanées, retrouvé dans carcinomes cutanés

ANNEXE.I.2 : lésion précancéreuse du col de l'utérus : différentes terminologies employées pour le compte-rendu de résultats de la cytologie et de histologie **(OMS, 2007)**

Classification cytologique (employée pour le dépistage)		Classification histologique (employée pour le diagnostic)	
Pap (frottis)	**Système Bethesda**	**CIN**	**Classifications descriptives OMS**
Classe I	Normal	Normal	Normal
Classe II	ASC-US ASC-H	Atypie	Atypie
Classe III	LIEBG	CIN 1, y compris condylome plan	Koïlocytose Dysplasie légère
Classe III	LIEHG	CIN 2	Dysplasie modérée
Classe III	LIEHG	CIN 3	Dysplasie sévère
Classe IV	LIEHG	CIN 3	Carcinome *in situ*
Classe V	Cancer invasif	Cancer invasif	Cancer invasif

CIN : néoplasie cervicale intraépithéliale : LIEBG : Lésion intraépithéliale épidermoïde de bas grade ; LIEHG : Lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade ; ASC-US : cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée ; ASC-H : cellules épidermoïdes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade.

PARTIE PRATIQUE

ANNEXE. II.1 : La fiche de renseignement

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

PROGRAMME NATIONAL DE DEPISTAGE DES LESIONS PRECANCEREUSES ET DES CANCERS DU COL UTERIN .FROTTIS CERVICO-UTERIN

Wilaya ..... Centre de prélèvement ..... N° dossier .....

Frottis N° ..... Fait par..... Date /__/__/__/__/__/__/__/__/

Nom de jeune fille ..... Prénom ..... Nom de l'époux .....

Age : /__/__/ Fonction ..... Assurance sociale oui /__/ non /__/

Adresse ..... Tél .....

Gestation :..... Parité :..... ABRT ..... DDR .....

Ménopause depuis .....

Contraception : Orale /__/ DIU /__/ Autres /__/

Age du 1er rapport : /__/__/ Nombre de partenaires : Patiente /__/ époux /__/

Tabagisme : actif /__/ passif/__/ non concernée /__/

Antécédents :-Gynécologiques : ..... -Généraux .....

- Thérapeutiques : TRT hormonal /__/ Chimiothérapie /__/ Radiothérapie /__/ Autre /__/

Motif de la consultation .....

N° du Frottis antérieur..... lieu.....Résultat.....

Signe cliniques..... Aspect du col.....

Nombre de lames envoyées au laboratoire :

EXOCOL/__/ ENDOCOL /__/ ENDOMETRE /__/

Mode de fixation :

ANNEXE. II.2 : La fiche de renseignement

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE LA SANTE

DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

PROGRAMME NATIONAL de DEPISTAGE des LESIONS PRECANCEREUSES et des CANCERS DU COL UTERIN
FROTTIS CERVICO-UTERIN : DIAGNOSTIC CYTOPATHOLOGIQUE

Wilaya ..... Centre de prélèvement ..... Unité de dépistage.....

Frottis N° ..... Fait par..... Date /__/__/__/__/__/__/__/__/

Nom de jeune fille ..... Prénom ..... Nom de l'époux.....

Age : /__/__/ Fonction ..... assurance sociale oui /__/ non /__/

Adresse ..... Tél .....

/__/**Frottis satisfaisant** /__/**Frottis non Satisfaisant** pour l'interprétation

Causes : .....

- Cellules endocervicales : présentes /__/ Absentes /__/

/__/**Absence de lésion Intra épithéliale ou de signe de malignité :**

-Infections : Trichomonas /__/ Mycose /__/ Bactérie /__/ Herpes /__/ Chlamydia /__/

-Modifications : Inflammation /__/ Irradiation /__/ Atrophie /__/ DIU /__/ autres /__/

/__/**Anomalie des cellules malpighiennes**

- Atypies des cellules malpighiennes : ASC

ASC-US /__/

ASC-H /__/

-**Lésion de Bas grade** :

LSIL- (CIN1) /__/

- (HPV : koilocyte) /__/

-**Lésion de Haut grade** :

HSIL (CIN2, CIN3, CIS) /__/

-**Carcinome épidermoide** /__/

/__/ **Anomalie des Cellules glandulaires** :

- Atypies des cellules glandulaires : AGC

AGC endocervicale /__/

AGC endométriale /__/

AGC sans autre précision (NOS) /__/

- **AGC en faveur d'une lésion**

AGC Endocervicale /__/

AGC Endométriale /__/

AGC sans autre précision (NOS) /__/

- **Adénocarcinome In Situ : AIS** endocervical /__/

- **Adénocarcinome** : endocervical /__/

endométrial /__/

(NOS) /__/

/__/**Autre : Présence de Cellules endométriales**

ANNEXE II.3: Classification de BETHESDA

Encadré 1. SYSTÈME DE BETHESDA 2001 (résumé)

QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT

- ❒ **Satisfaisant pour évaluation**
- ❒ **Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)**

INTERPRÉTATION/RÉSULTAT

❒ **Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité *(NIL/M).***

S'il y a lieu, préciser :

- présence de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex ;
- autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.

❒ **Anomalies des cellules malpighiennes :**

- atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) ;
- lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koïlocytes/dysplasie légère/CIN 1 ;
- lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;
- carcinome malpighien.

❒ **Anomalies des cellules glandulaires :**

- atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS) ;
- atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (NOS) ;
- adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS) ;
- adénocarcinome.

❒ **Autres (liste non limitative) :**

- cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

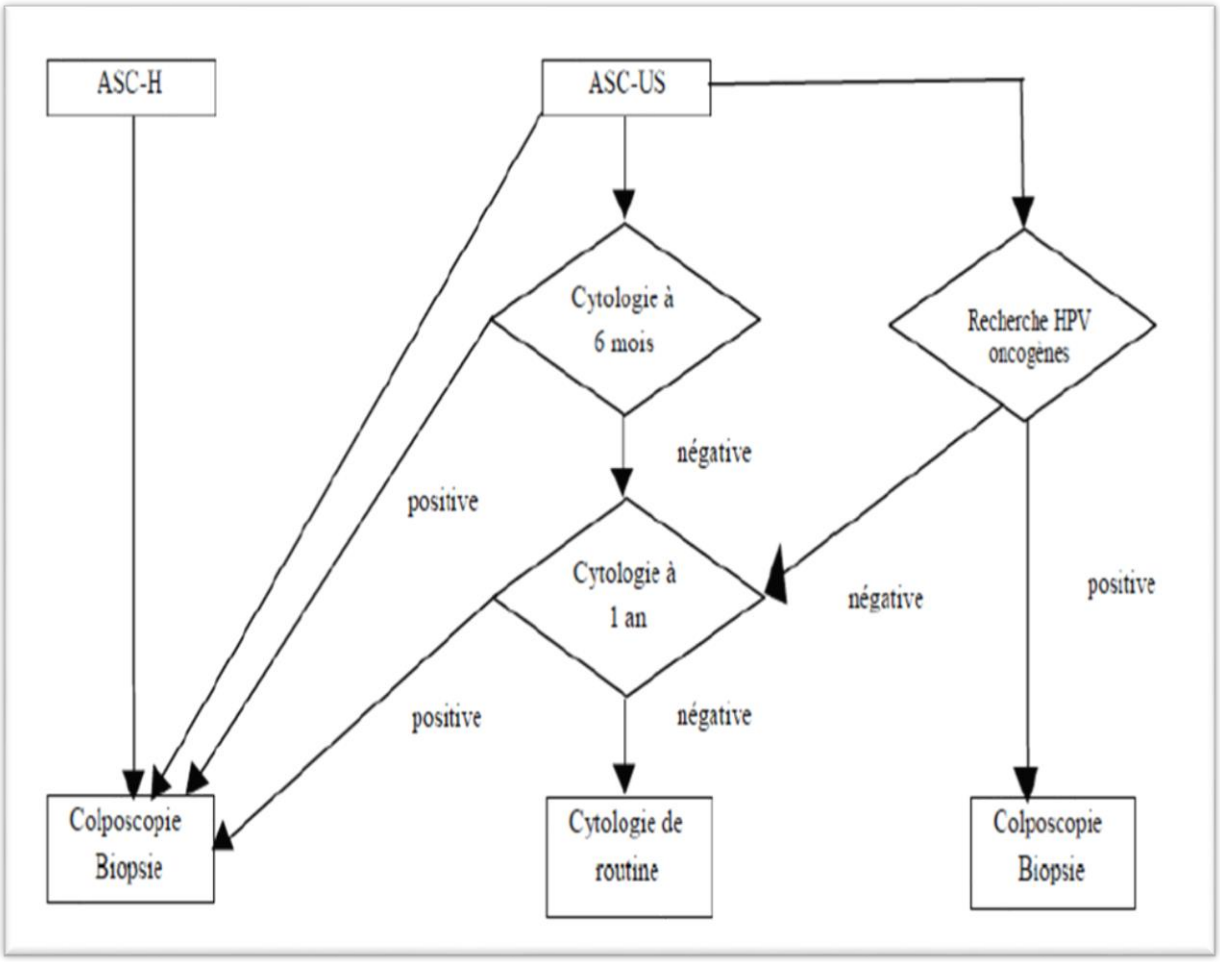
-

Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.

Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, et si possible accompagnées de références.

Site Internet : <http://bethesda2001.cancer.gov>

ANNEXE II.4: prise en charge des atypies des cellules malpighiennes ASC



ANNEXE II.5 : Conduite diagnostique en cas de frottis cervico-utérin avec lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL)

