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 Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité : Biologie et pathologie cellulaire

Par:

Melle Abir Benkiar

Melle Faiza Safia

Thème:

Etude épidémiologique et anatomopathologique du cancer du col de l'utérus liée

Par l'infection HPV

Soutenue publiquement le : 24 /06 /2024., Devant le jury composé de :

Dr. ABES Rachida	MCA	U. Médéa	Président
Dr .Bachen Mohamed Sadek	MCA	U. Médéa	Examinateur
Dr. ZERGOUG AMINA	MCA	U. Médéa	Encadrent
Dr..AMROUN KARIM	Anatomo pathologiste	Laboratoire	Co-Encadreur

Année universitaire 2023/2024

REMERCIEMENTS

-Tout d'abord nous remercions Dieu tout Puissant de nous avoir donné courage, santé et volonté afin d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce modeste travail.

Nous remercions en particulier notre directrice de mémoire madame Zergoug Amina pour sa patience, sa disponibilité et ses conseils.

Nous remercions vivement toutes les personnes du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques à leur tête le Docteur Amroun Karim pour leur disponibilité et l'aide apportée dans la réalisation de ce mémoire.

Enfin, nos remerciements vont aux membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail

DEDICACES

Louange à Allah, qui nous a aidés à faire ce qu'Il aime et ce qu'Il veut, et qui a Réalisé ce mémoire de fin d'études dédié à mon bien le plus cher et le plus Précieux dans ce monde, à ceux qui sont restés éveillés la nuit et qui ont préparé Mon chemin avec tout ce qu'ils pouvaient, à ma mère et à mon père, qu'Allah Les protège et prenne soin d'eux. À mes sœurs Hadjira et Khadoudja et à mes Frères Ridha et Abdul Salam, mon soutien dans cette vie. À mon fiancé Bilal Ma source de force dans les moments de faiblesse, à ma compagne Aicha et à Tous mes collègues qui m'ont soutenue tout au long de mon parcours universitaire, Ainsi qu'à tous les membres de ma famille bien-aimée qui ont été une source de Force pour mon professeur Zargoug Amina.

Remerciements particuliers au Dr Amroun Karim et à toute la personne de son Laboratoire à ma compagne et sœur Abir benkiar ,

Je dédie ce travail à tous ceux qui ont eu un bel impact sur ma vie

…. Faiza Safia

DEDICACES

Tout d'abord nous remercions Dieu tout Puissant de nous avoir donné courage, santé et volonté afin d'entamer et de terminer ce mémoire.

Je dédie ce modeste travail :

- A ma mère et mon père pour leur aide, leur soutien et leurs encouragements sans lesquels ce travail n'aurait jamais vu le jour.
- A ma grand-mère. (رحمها الله و اسكنها فسيح جنانه)
- A ma sœur Soumia et mes frères Hocine et Amine et mon mari Tarek dont le soutien, les conseils et les encouragements ont été exemplaires
- A mon binôme Faiza Safia.
- A tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé durant la réalisation de ce travail.

...Benkiar Abir

Table des matières

Résume

ملخص

Abstract

Rappel bibliographique

Introduction

Chapitre I : Rappel bibliographique

I-Généralités……..20

I.1-Morphologie de l'utérus……..20
I.2-Anatomie du col utérin……24
I.3-Vascularisation……24
I.4-histologie……25
I.4.1-Epithélium malpighien ou pavimenteux stratifié kératinisé.
I.4.2-Epithélium malpighien ou pavimenteux stratifié non kératinisé.
I.4.3-Epithélium cylindrique endocervical.
I.4.4-Les cellules de réserve.
I.5-Les papillomavirus……..28
I.5.1-Structure du virus PVH.
I.5.2-Typologie du PVH.
I.5.3-Mode de transmission.
I.5.4-Cycle de réplication virale du HPV.

II-Cancer du col de l'utérus……

II.1-Définition……36
II.2-Les types de cancer du col de l'utérus…….36
II.2.1-Le carcinome épidermoïde
II.2.2-Le carcinome in situ
II.2.3-Le carcinome micro-invasif
II.2.4-Le carcinome invasif
II.2.5-Les adénocarcinomes
II.2.5.1-Les adénocarcinomes in-situ

II.2.5-2-Les adénocarcinomes invasifs
II.2-6-Les sarcomes et les mélanomes
II.3- symptômes du cancer du col de l'utérus 38
II.4- Diagnostic du cancer de col de utérus 38
II.4.1- Frottis cervico-vaginal
II.4.2-Colposcopie
II.4.3-la Biopsie
II.5- Le traitement du cancer du col de l'utérus 40
II.5.1-La radiothérapie
II.5.2-La chimiothérapie 41
II.5.3-La chirurgie 41
II.6- Prévention du cancer du col de l'utérus 41
II.7-Les nouveaux vaccins……42
II.8-Comment se déroule la vaccination 43
II.9- Les enfants et les jeunes hommes doivent également être vaccinés..
II.10-Facteurs de risques pour le développement du cancer du col de l'utérus 44

III-Etude épidémiologique du cancer du col de l'utérus

III.1- A l'échelle mondiale 46
III.2-En Amérique 47
III.3- En Asie..... 47
III.4- En Europe 47
III.5 En Afrique..... 47
III.6-En Egypte..... 48
III.7-Au Maroc 48
III.8-En Algérie 48

Chapitre II : Matériels et Méthodes

I-Présentation du travail……51

II-Matériels et Méthodes……..51

II.1-Matériels
II.2-Méthodes.

Chapitre III-Résultats

Etude anatomopathologie……57

Chapitre IV-Discussion

Statistiques du cancer du col de l'utérus durant la période 2014-2021…

I- Répartition des cas du cancer selon l'âge……67
II- Répartition des cas selon la localisation tumorale (endocervicale ou exo-cervicale)…….68
III-Répartition graphique des cas selon type histologique……69
IV- Répartition graphique des cas selon le degré de différenciation de la maladie……..69
V- Répartition graphique des cas selon la survie…….70
VI- Répartition graphique des cas selon le topographe……..70
Conclusion …….76
Annexes……..
Références……

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe sagittale de l'appareil génitale féminin.
Figure 2 : Coupe frontale de l'appareil génitale féminin.
Figure 3 : Muqueuses valvulaire, vaginale et exo cervicale.
Figure 4 : épithélium de l'exocol.
Figure 5 : jonction pavimento-cylandrique
Figure 6 : Représentation schématique du génome ADN HPV transmissible.
Figure 7 : Génome HPV16 montrant des cadres de lecture ouverts viraux codant pour des protéines virales connues.
Figure 8 : Structure du papillomavirus humain.

Figure 9 : Schéma qui représente frottis (cervico – vaginal).
Figure 10 : Aspect colposcopique d'un cancer in situ.
Figure 11 : Schéma qui représente d'une seringue de Gardasil 9.
Figure 12 : Schéma qui représente d'une seringue de Cervarix
Figure 13 : estimation de la mortalité par cancer du col de l'utérus dans le monde en 2008
Figure14 : pièce hystérectomie totale inter-annexielles
Figure15 : une prolifération carcinomateuse infiltrant bien différenciée kératinisant
Figure 16 : biopsie de col de lutérus originale 2024
Figure 17 : biopsie de col : carcinome épidermoïde infiltrant moyennement différencié kératinisé
Figure18: lésion condylomateuse infection HPV siège d'un bas grade «CIN1 grossissement 10 »
Figure19 **:** carcinome épidermoïde infiltrant moyennement dédifférencie non kératinise « grossissement 40 »
Figure 20: lésion de bas grade infection HPV « koilocyte au centre originale 2024 »
Figure 21 : lésion de bas grade (zoom koilocyte originale 2024).
Figure 22 : lésion de haut grade**.**
Figure 23 : lésion de haut grade zoom .
Figure 24 : lésion de haut grade grossissement 40

Figure 25 : Répartition graphique des cas de cancer selon l'âge dans la wilaya de Médéa pour la période 2014-2021.
Figure 26 : Répartition graphique des cas selon la localisation de la tumeur dans la wilaya de Médéa pour la période 2014-2021
Figure 27 : Répartition graphique des cas selon la morphologie dans la wilaya de Médéa en 2014- 2021
Figure 28 : Répartition graphique des cas selon le degré de différenciation du cancer du col de l'utérus dans la wilaya de Médéa 2014-2021.
Figure 29 : Répartition graphique des cas selon la survie dans la wilaya de Médéa en 2014-2021.
Figure 30 : Répartition graphique des cas selon le topographe dans la wilaya de Médéa en 2014-2021.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Fonctions des protéines virales codées par le génome du HPV.

Tableau 2 : le déroulement de la vaccination.

Tableau 3 : les étapes de techniques de PAPANICOLAU.

LISTE DES ABREVIATIONS

HPV : Papillomavirus Humain

ADN : Acide désoxyribonucléique.

BG : Bas Grade.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CIN : Cervical Intra épithélial Néoplasie.

FCV : Frottis Cervico-vaginal.

HG : Haut Grade.

INSP : Institut National de la Santé Public.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

Pb : Paire de Bases

AP : protéine accessoire

ECM : matrice extracellulaire

PCNA : antigène nucléaire de cellules en prolifération

ORF: open Reading frame

P53: proteins 53

URP: Upstream regulatory region

LCR: Long control region

ORF: open Reading frame

HSV: herpes simplex virus

ADK: Adénocarcinome

Résumé :

Le cancer du col de l'utérus est une tumeur maligne qui se développe dans les cellules du col de l'utérus. Il est principalement causé par le papillomavirus humain (HPV) et est l'un des cancers les plus fréquents chez les femmes. Le cancer se développe généralement dans l'épithélium du col de l'utérus et peut être détecté par des frottis de routine anormaux ou par des symptômes spécifiques.

Le diagnostic repose sur des examens cliniques et gynécologiques souvent complétés par des tests supplémentaires tels que la colposcopie et des examens d'imagerie. Le traitement varie en fonction du stade du cancer et peut inclure la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

La détection précoce est essentielle pour un meilleur pronostic et des examens gynécologiques réguliers sont recommandés à des fins de prévention et d'intervention précoce. Le cancer est répandu dans le monde entier avec un fardeau important dans les pays à revenus faibles et moyens. La sensibilisation aux facteurs de risque, aux symptômes et à l'importance du dépistage est essentielle pour lutter efficacement contre cette maladie ,les résultats de notre étude montrent que le dépistage précoce et la vaccination jouent un rôle important dans la prévention de cette maladie tout comme le fait d'éviter les mariages précoce ; le cancer du col de l'utérus c'est un cancer non mortel ; puisqu'il met 7ans à se développer et que la patient a une chance de survivre

Mots clés : Le cancer du col de l'utérus papillomavirus humains HPV, diagnostic, traitement, prévention. Vaccination

Abstract:

Cervical cancer is a malignant tumor that originates in the cells of the cervix. It is primarily caused by the human papillomavirus (HPV) and is one of the most common cancers affecting women. The cancer usually begins in the epithelium of the cervix and can be detected through abnormal routine Pap smears or through specific symptoms.

Diagnosis involves clinical and gynecological examinations, and is often supplemented by additional tests such as colposcopy and imaging tests. Treatment varies depending on the stage of the cancer and may include surgery, radiation therapy, and chemotherapy.

Early detection is critical for a better prognosis, and regular gynecological examinations are recommended for prevention and early intervention. Cancer is prevalent worldwide, with a significant burden in low- and middle-income countries. Raising awareness about risk factors, symptoms and the importance of screening is essential to effectively combat this disease , through the results of our study , we found that early detection and immunization play an important role in preventing this diseases , and avoiding early marriage also plays also plays a key role in preventing it ; the cervical cancer is a non-lethal cancer; it takes 7 years to develop and the patient has a chance of survival. .

Key words: Cervical cancer, human papilloma virus HPV, diagnosis, Treatment, prevention ,Vaccination

ملخص

سرطان عنق الرحم هو ورم خبيث ينشأ في خلايا عنق الرحم. وهو ناتج في المقام الأول عن فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) وهو أحد أكثر أنواع السرطانات شيوعاً التي تصيب النساء. يبدأ السرطان عادةً في ظهارة عنق الرحم ويمكن اكتشافه من خلال مسحات عنق الرحم الروتينية غير الطبيعية أو من خلال أعراض محددة.

يتضمن التشخيص إجراء فحوصات سريرية وفحوصات أمراض النساء، وغالباً ما تُستكمل بفحوصات إضافية مثل التنظير المهبلي وفحوصات التصوير. يختلف العلاج حسب مرحلة السرطان وقد يشمل الجراحة والعلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي.

يُعد الاكتشاف المبكر أمراً بالغ الأهمية من أجل تشخيص أفضل، ويوصى بإجراء فحوصات طبية نسائية منتظمة للوقاية والتدخل المبكر. ينتشر السرطان في جميع أنحاء العالم، مع وجود عبء كبير في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل. من الضروري زيادة الوعي حول عوامل الخطر والأعراض وأهمية الفحص لمكافحة هذا المرض بفعال, و من خلال نتائج دراستنا تبين لنا ان الكشف المبكر و التلقيح لهما دور مهم في الوقاية من هدا المرض و تجنب الزواج المبكر ايضا له دور اساسي في الوقاية منه

سرطان عنق الرحم هو سرطان غير مميت؛ حيث يستغرق تطوره 7 سنوات ويكون لدى المريضة فرصة للبقاء على قيد الحياة.

الكلمات المفتاحية: سرطان عنق الرحم، فيروس الورم الحليمي، ا لتشخيص، العلاج، الوقاية، التلقيح

INTRODUCTION

Introduction :

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse. C'est le deuxième cancer féminin à l'échelle mondiale en termes d'incidence après celui du sein. Selon l'OMS environ 500 000 nouveaux cas apparaissent. actuellement chaque année dans le monde dont plus de 80% dans les pays en développement et environ 200.000 décès chaque année **(Boublenza et al., 2013).**

L'agent étiologique majeur de ce cancer est l'infection par les papillomavirus humains (HPV) dits de haut risque, En effet il est retrouvé dans 99,7% des cas de cancers, **(Boublenza et al., 2013),**

Le cancer du col utérin est réparti dans le monde entier, mais les incidences les plus élevées s'observent en Afrique. La mortalité liée à ce cancer est la moyenne de 23,1% en Afrique, 8,1% en Amérique, 8,4% en Asie et 5% en Europe.

En Algérie le cancer du col de l'utérus occupe la deuxième place des cancers chez les femmes avec une incidence estimée de 15,1 pour 100000 femmes par an. Il représente donc un grave problème de santé publique algérienne **(Boublenza et al., 2013)**

La vaccination contre les infections à Papillomavirus humain (HPV) est recommandée pour toutes les jeunes filles et tous les jeunes garçons de 11 à 14 ans avec un rattrapage vaccinal possible entre 15 et 19 ans. Cette vaccination est d'autant plus efficace si elle est faite avant les premiers rapports sexuels ayant pu exposer au papillomavirus. L'une des doses du vaccin peut être coadministrée avec le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche prévu entre 11 et 13 ans.

Deux vaccins pour la prévention des infections à papillomavirus liées au cancer du col sont actuellement commercialisés en France : CERVARIX et GARDASIL, Ces vaccins ne sont pas interchangeables et toute vaccination commencée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.

Notre objectif est :

-De réaliser une étude épidémiologique et histologique concernant l'anatomopathologie.

-De mettre en exergue la situation épidémiologique de cette maladie au niveau de la wilaya de Médéa 2014-2021

-D'identifier les facteurs de risque connus par leur implication aux cancers du col de l'utérus

-D'identifier l'importance du dépistage pour détecter le cancer au stade précoce et empêcher le développement de cette maladie

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

I-Généralités :

I.1- Morphologie de l'utérus :

Il est l'organe central de l'appareil génital féminin**.** C'est un organe musculaire creux situé dans le bassin féminin entre la vessie et le rectum. Il ressemble à une poire inversée et joue un rôle crucial dans le processus de reproduction. Imaginez-le comme une petite poche douillette où la vie commence. Il a pour fonction principale de nourrir et d'abriter un ovule fécondé jusqu'à ce que le fœtus soit prêt à naître. **(Sarah, 2020).**

❖ **L'utérus est composé de quatre régions principales :**

- **Le fond (ou fundus)** : C'est la partie supérieure arrondie de l'utérus.
- **Le corps** : C'est la partie principale de l'utérus.
- **L'isthme** : C'est la région étroite qui relie le corps de l'utérus au col.
- **Le col de l'utérus** : C'est la partie inférieure qui s'ouvre dans le vagin. **(Sarah, 2020**).

❖ **La paroi de l'utérus est constituée de trois couches :**

- **L'endomètre** : C'est la muqueuse interne qui change d'épaisseur pendant le cycle menstruel. Si un ovule est fécondé, il s'attache à l'endomètre pour commencer son développement.
- **Le myomètre :** C'est la couche musculaire qui permet à l'utérus de se contracter, notamment pendant l'accouchement.
- **Le périmètre** : C'est la couche externe qui recouvre l'utérus. **(Sarah, 2020).**

❖ **Le col de l'utérus : Gardien et passage vers l'utérus :**

- Le col de l'utérus est la partie inférieure et étroite. Il protège de l'utérus qui relie le corps de l'utérus au vagin. Il sert de canal entre l'utérus et le vagin et joue un rôle crucial dans le système reproducteur féminin.
- C'est un peu le gardien du temple il s'ouvre lors de l'accouchement et il produit cette glaire si spéciale qui joue un rôle clé dans la reproduction.

Il a 3 fonctions principales :

a) Protection : Il produit du mucus qui change de consistance pendant le cycle menstruel aidant ou empêchant les spermatozoïdes de passer à travers.

b) Passage : Pendant l'accouchement, le col de l'utérus s'efface et se dilate pour permettre au bébé de passer du canal utérin au canal vaginal.

c) Menstruation : Il permet l'évacuation du flux menstruel de l'utérus vers le vagin.**(Sarah, 2020).**

❖ **Les ovaires : Les joyaux de la reproduction féminine.**

- Les ovaires sont deux petites glandes de forme ovale, comme des perles, situées de part et d'autre de l'utérus. Ils sont reliés à l'utérus par les trompes de Fallope. Ils produisent les ovocytes et libèrent des hormones. Ils sont au cœur du cycle menstruel.

- **Les ovaires ont deux fonctions majeures :**

a) Production d'ovocytes : À chaque cycle menstruel, sous l'influence des hormones, un follicule ovaire mature et libère un ovocyte lors de l'ovulation. Si cet ovocyte est fécondé par un spermatozoïde, il peut donner naissance à un embryon et si tout se passe bien à un bébé.

b) Sécrétion d'hormones : Les ovaires produisent plusieurs hormones notamment les œstrogènes et la progestérone, qui régulent le cycle menstruel, la grossesse et certaines caractéristiques féminines.**(Sarah, 2020).**

❖ **Les trompes de Fallope : Les autoroutes de la reproduction :**

- C'est un peu comme le tunnel de l'amour où l'ovocyte et le spermatozoïde se rencontrent. Mais attention, elles sont fragiles et peuvent être affectées par des infections.
- Chaque trompe de Fallope mesure environ 10 à 12 cm de longueur et est divisée en quatre parties principales :

a) L'infundibulum : C'est l'extrémité ouverte de la trompe, proche de l'ovaire, qui possède des franges appelées fimbriae. Ces fimbriae aident à capter l'ovocyte libéré lors de l'ovulation.

b) L'ampoule : C'est la partie la plus large de la trompe et c'est généralement ici que la fécondation a lieu.

c) L'isthme : C'est la partie la plus étroite qui relie la trompe à l'utérus.

d) La partie interstitielle : C'est la partie de la trompe qui traverse la paroi de l'utérus.

➢ **Les trompes de Fallope ont plusieurs fonctions clés :**

a) Transport de l'ovocyte : Après l'ovulation, les fimbriae capturent l'ovocyte et le guident à l'intérieur de la trompe.

b) Lieu de fécondation : Si un spermatozoïde rencontre l'ovocyte dans la trompe, la fécondation a généralement lieu dans l'ampoule.

c) Transport de l'embryon : Après la fécondation, l'embryon se déplace le long de la trompe vers l'utérus où il peut s'implanter. **(Sarah, 2020).**

❖ **La vulve : Porte d'entrée et protectrice des organes génitaux féminins**

- Elle protège, elle est sensible, et elle est unique à chaque femme.

- Elle englobe tout ce que l'on voit à l'extérieur :

❖ **Les grandes lèvres** : Ce sont deux replis charnus et proéminents qui entourent et protègent les autres parties de la vulve. Elles sont différentes pour toutes les femmes.

❖ **Les petites lèvres** : Plus fines et situées à l'intérieur des grandes lèvres, elles protègent l'entrée du vagin et de l'urètre. Elles sont aussi différentes pour toutes les femmes.

❖ **Le clitoris** : Souvent caché, c'est un petit point de 6 et 8 mm de diamètre mais il cache très bien son jeu et se déploie à l'intérieur. Il est composé de plus de 8000 (mille) terminaisons nerveuses ce qui promet des moments muy caliente

❖ **L'orifice vaginal** : C'est l'entrée du vagin qui mène à l'utérus.

❖ **L'orifice urinaire** : Il est situé entre le clitoris et l'entrée du vagin et permet de faire pipi.

❖ **Les glandes de Bartholin** : situées de part et d'autre de l'orifice vaginal, elles sécrètent un liquide qui est un peu comme un lubrifiant naturel. **(.Sarah, 2020)**

❖ **Le périnée** : Le support fondamental du bassin.

Le périnée, également appelé plancher pelvien, est un ensemble de muscles et de tissus conjonctifs qui s'étend du pubis à la base de la colonne vertébrale. Il forme une sorte de "hamac" qui soutient les organes du bassin, tels que la vessie, l'utérus (chez les femmes) et le rectum. **(Sarah, 2020).**

❖ **Notre bouclier : la glaire cervicale**

La glaire cervicale, c'est un peu notre super-héroïne secrète. Elle protège contre les infections et joue un rôle clé dans la reproduction. Elle est vraiment multitâche C'est un fluide sécrété par les glandes du col de l'utérus. Sa consistance et sa quantité varient au cours du cycle menstruel, reflétant les changements hormonaux qui se produisent dans le corps de la femme.

❖ **Ses fonctions principales sont** :

-Facilité du mouvement des spermatozoïdes : Au moment de l'ovulation, la glaire cervicale devient plus filante et élastique, permettant aux spermatozoïdes de se déplacer plus facilement à travers le col de l'utérus et d'atteindre l'ovule.

- **Protection** : La glaire cervicale forme une barrière contre les bactéries et autres agents pathogènes, protégeant ainsi l'utérus des infections.

- **Filtre** : Elle peut également agir comme un filtre, retenant les spermatozoïdes anormaux et ne permettant qu'aux spermatozoïdes sains de progresser vers l'ovule.

- **Indicateur de fertilité** : Les changements observés dans la glaire cervicale peuvent aider une femme à identifier les jours où elle est la plus fertile, c'est notamment le cas quand vous suivez vos cycles grâce à la symptothermie.**(Sarah, 2020) .**

❖ **Un zoom sur les muqueuses**

Si vous pouvez regarder à la loupe, vous verrez que nos muqueuses sont comme de beaux paysages avec leurs différentes couches.

Ce sont des tissus qui tapissent les cavités internes du corps qui sont en contact avec l'extérieur. Dans le système génital féminin, ces muqueuses recouvrent la vulve, le vagin, le col de l'utérus et d'autres structures internes.

Les muqueuses génitales féminines sont essentielles pour de nombreuses fonctions: de la reproduction à la protection contre les infections**.(Sarah, 2020).**

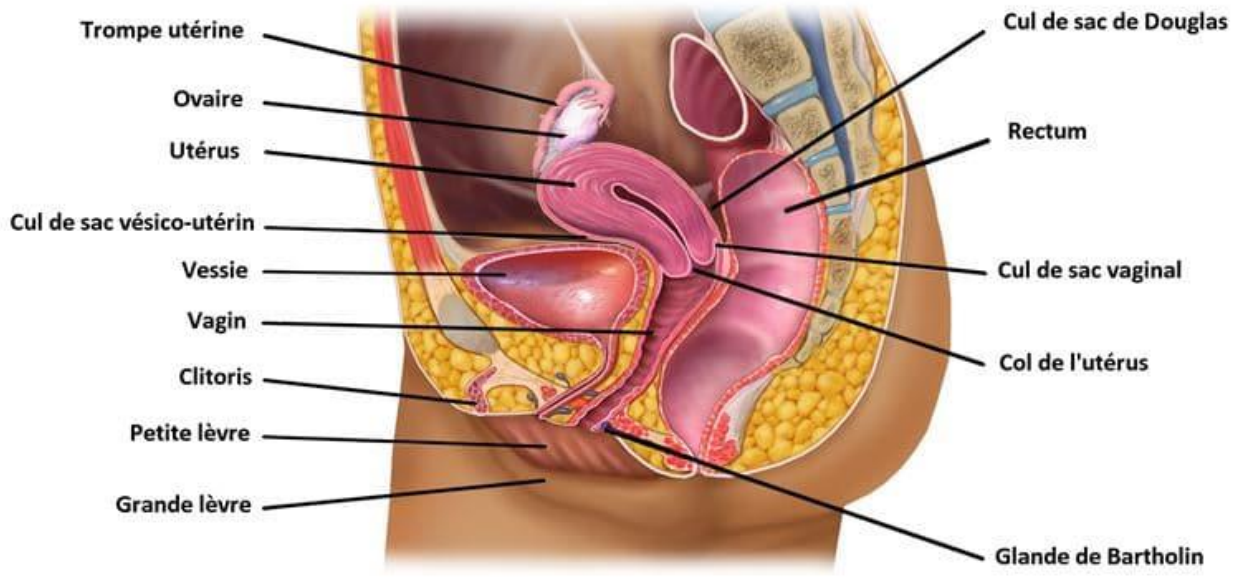


FIGURE I.1 : Coupe sagittale de l'appareil génital féminin.

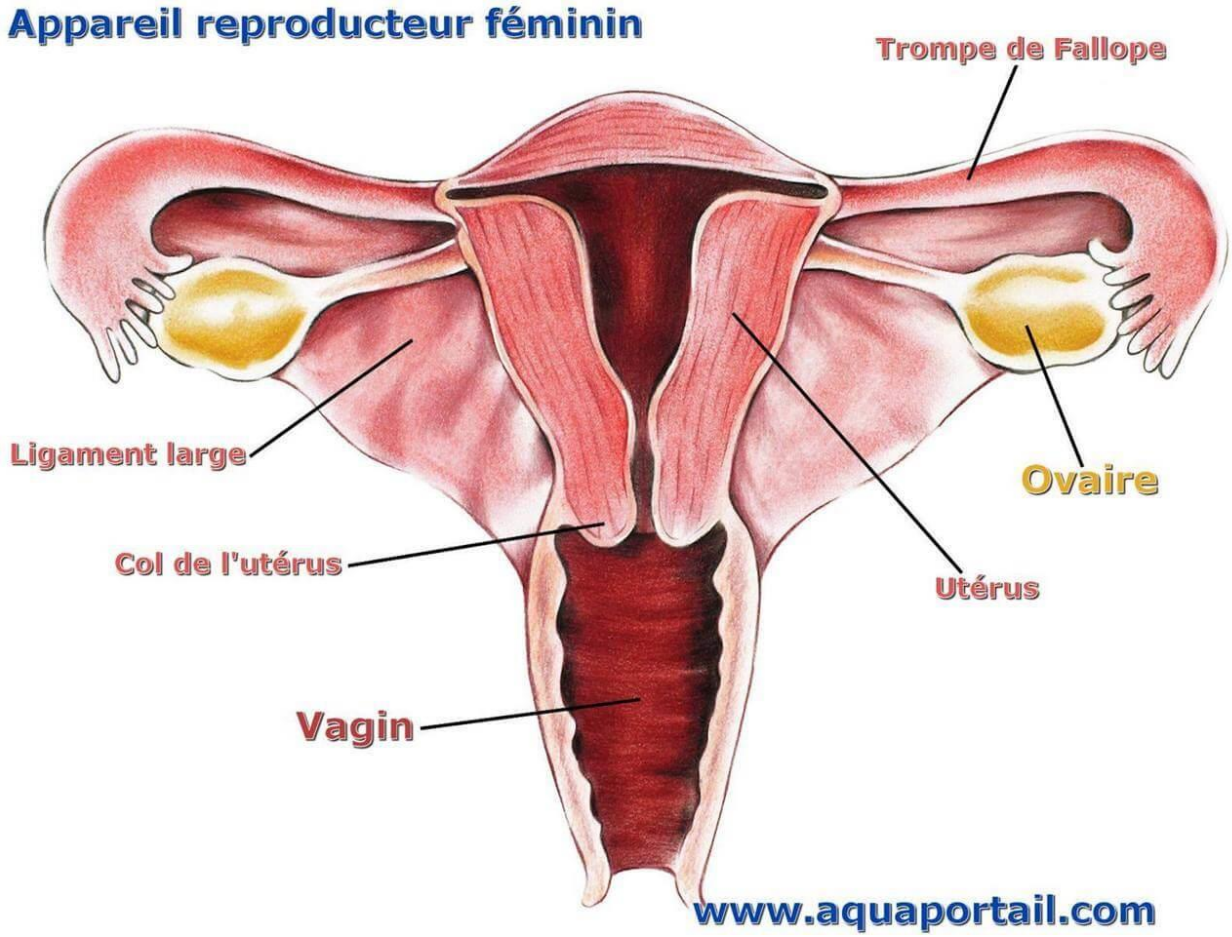


FIGURE I.2 : Coupe frontale de l'appareil génitale féminine

I.2- Anatomie du col utérin :

- **L'exocol :** partie du col visible lors de l'examen clinique. Il n'est pas synonyme d'épithélium pavimenteux qui est sensé le recouvrir.
- **L'endocol :** C'est la partie du canal cervical qui n'est pas visible spontanément lors de l'examen au spéculum.
- **La jonction :** exo-endo-cervicale ou « zone de transformation » : c'est l'endroit où s'affrontent épithélium pavimenteux et épithélium glandulaire. **(Bouhadef.et al.,2005).**

I.3- Vascularisation :

-Artérielle :

Elle est assurée par une artère utérine droite et gauche provenant des artères iliaques internes. L'artère utérine chemine dans le ligament cardinal et aborde l'utérus à la jonction cervico-isthmique. Elle donne à ce niveau des branches cervicales et vaginales. Elle prend ensuite une direction ascendante en longeant la face externe de l'utérus dans le ligament large. Elle s'anastomose avec les branches terminales de l'artère ovarienne. **(Bouhadef.et al.,2005).**

- **Les vaisseaux lymphatiques :**

Ils sont nombreux. Ceux qui suivent l'artère utérine sont les plus directs et aboutissent aux ganglions iliaques internes. De plus, il existe des connexions lymphatiques vers :

-Les ganglions iliaques externes.

-Les ganglions inguinaux, par les ligaments ronds

-Les ganglions prévertébraux, par les ligaments utérosacrés

-Les ganglions para-aortiques, par les ligaments suspenseurs de l'ovaire. **(Bouhadef.et al.,2005).**

I.4. Histologie :

I.4.1-Epithélium malpighien ou pavimenteux stratifié kératinisé :

Il constitue l'épithélium cutané qui tapisse les grandes lèvres et la vulve. Il est riche en glandes sudoripares, en glandes sébacées et en follicules pileux. **(Bouhadef.et al.,2005).**

I.4.2- Epithélium malpighien ou pavimenteux stratifié non kératinisé :

Il tapisse les petites lèvres, le vagin et la partie externe du col (=exocol). Schématiquement, il est divisé en 4 couches :

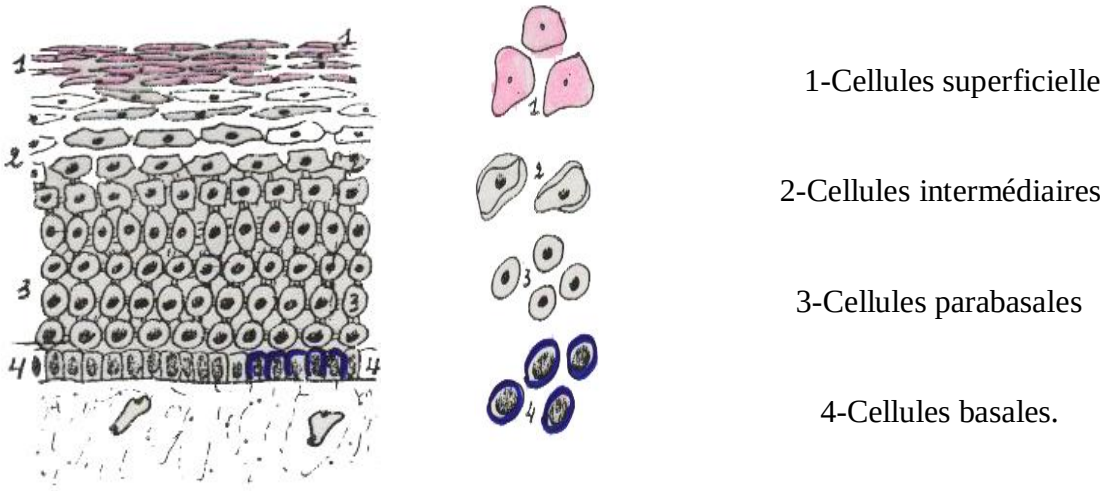


FIGURE I.3. : Muqueuses valvulaire, vaginale et exo cervicale. **(Bouhadef.et al.,2005).**

- **La couche basale** : elle est faite d'une assise de cellules basales reposant sur la lame basale. Ces cellules sont petites (environ 15 µ de diamètre), arrondies, à noyau volumineux, fortement coloré, doté d'une chromatine fine. Le cytoplasme est peu abondant, cyanophile et le rapport nucléoplasmique est élevé. Ces cellules permettent le renouvellement de l'épithélium en 4 jours environ.

- **La couche parabasale :** constituée de 2 à 3 assises de cellules, de 20 à 25 µ de diamètre, rondes ou ovalaires avec un noyau rond.

- **La couche intermédiaire** *:* c'est la couche la plus épaisse de l'épithélium normal, composée de 5 à 10 assises de cellules plus volumineuses (30 à 40 µ de diamètre) à noyau arrondi (8 à 10 µ), la chromatine est finement granuleuse. Le cytoplasme est cyanophile et contient du glycogène.

La desquamation est souvent en placards parfois sous forme d'éléments isolés.

- **La couche superficielle :** elle comporte 3 à 4 assises de grandes cellules polyédriques (50 µ et plus). Le noyau est dense et pycnotique. Il est souvent entouré d'un halo clair, provoqué par sa rétraction. Le cytoplasme est clair éosinophile, riche en glycogène ; les bords sont parfois plicaturés.
- Ces cellules desquament souvent sous forme d'éléments isolés.
- On observe des effets spécifiques des différentes hormones sur l'épithélium malpighien.
- **Le chorion :** sous la membrane basale, comporte de nombreux vaisseaux dans un tissu conjonctif. Il s'agit d'un tissu nourricier et de soutien. **(Bouhadef.et al.,2005).**

I.4.3- Epithélium cylindrique endocervical :

Il est fait d'une assise de cellules de forme cylindrique, de 20 à 30 µ de diamètre, à noyau allongé, situé à la partie basale. Ces cellules montrent :

-Vues par leur pôle apical, un aspect « d'alvéoles de la cire d'abeille.

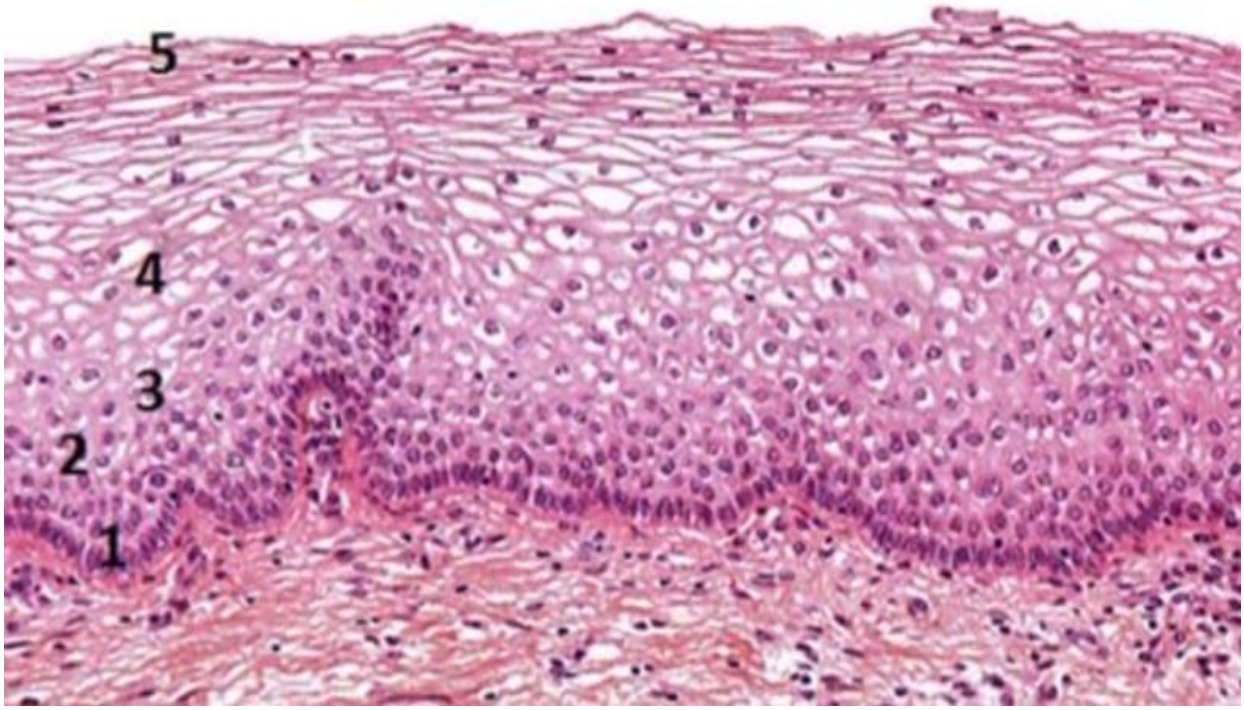
-Vues par leurs faces latérales, une disposition « palissadique ».

Les cellules sont cyanophiles et présentent parfois une bordure ciliée.

Ces cellules élaborent une sécrétion muqueuse qui constitue la glaire cervicale. **(Bouhadef.et al.,2005).**

I.4.4- Les cellules de réserve :

A la base de l'épithélium, il existe des cellules de petite taille, intercalées entre les cellules cylindriques et appelées cellules de réserve. Elles peuvent se différencier en éléments cylindriques ou en cellules malpighiennes. **(bouhadef.et al.,2005).**



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

FIGURE I.4**:** épithélium de l'exocol. **(Young et al .2013).**

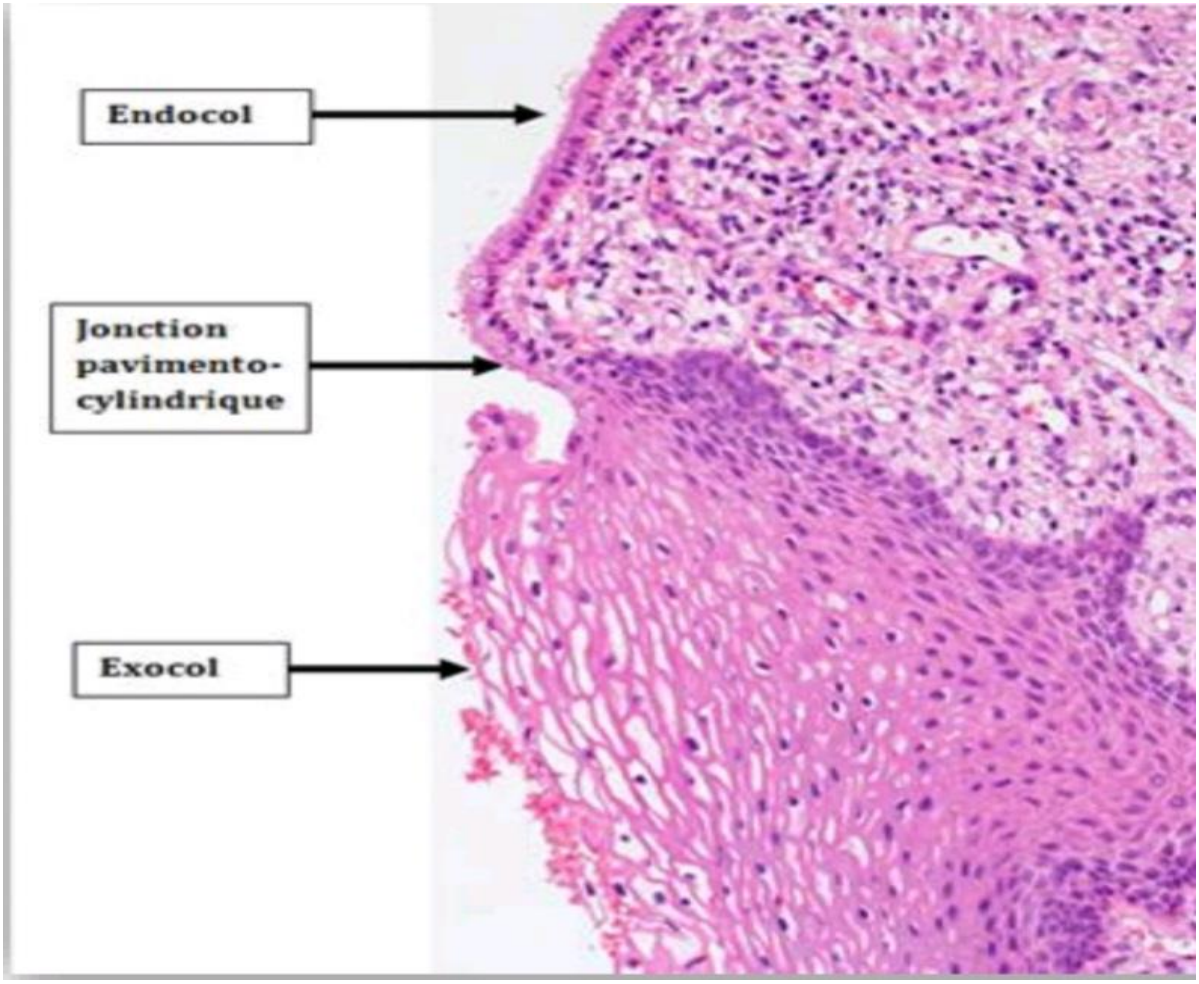


FIGURE I.5 : jonction pavimento- cylindrique **(Kuri ta et Al 2019).**

I.5-Les papillomavirus HPV :

Il s'agit de virus nus à ADN circulaire qui infectent exclusivement les épithéliums cutanés et muqueux. Ils sont retrouvés de façon ubiquitaire dans les tissus humains et sont responsables d'un certain nombre de cancers.

Il existe actuellement plus de 100 génotypes totalement identifiés de PVH. Leur classification repose sur l'analyse des identités de séquences et reflète la spécificité d'hôte ou d'espèce (humain, bovin, ovin…). Cette classification a été récemment révisée afin de l'harmoniser avec celle des autres agents pathogènes et d'intégrer les propriétés biologiques et pathologiques des PVH.**(Aubin et al., 2007).**

Les papillomavirus font partie de la famille *des Papovaviridae* qui comprend également le polyomavirus et le virus vacuolateur simien. Le VPH est un virus relativement petit, non enveloppé, mesurant 55 nm de diamètre. Il possède une capside icosaédrique composée de 72 capsomères, qui contiennent au moins deux protéines de capside, L1 et L2. Chaque

capsomère est un pentamère de la principale protéine de la capside, L1. Chaque capside de virion contient plusieurs copies (environ 12 par virion) de la protéine mineure de la capside, L2. On dit que le virus ressemble un peu à une balle de golf lorsqu'il est observé en microscopie électronique. Le génome du VPH est constitué d'une seule molécule d'ADN circulaire double brin contenant environ 7 900 Pb associés à des histones. Toutes les séquences codantes pour les protéines du cadre de lecture ouvert (ORF) sont limitées à un seul brin. Le génome est fonctionnellement divisé en trois régions. La première est une région régulatrice en amont non codante de 400 à 1 000 Pb, appelée région non codante, région de contrôle longue (LCR) ou région de régulation supérieure. Cette région contient le promoteur principal p97 ainsi que des séquences activatrices et silencieuses qui régulent la réplication de l'ADN en contrôlant la transcription des ORF. Cette région contient également le plus haut degré de variation du génome viral. La seconde est une région précoce, constituée des ORF E1, E2, E4, E5, E6 et E7, impliqués dans la réplication virale et l'oncogenèse. La troisième est une région tardive, qui code pour les protéines structurelles L1 et L2 de la capside virale.**(Burd, 2003)** .

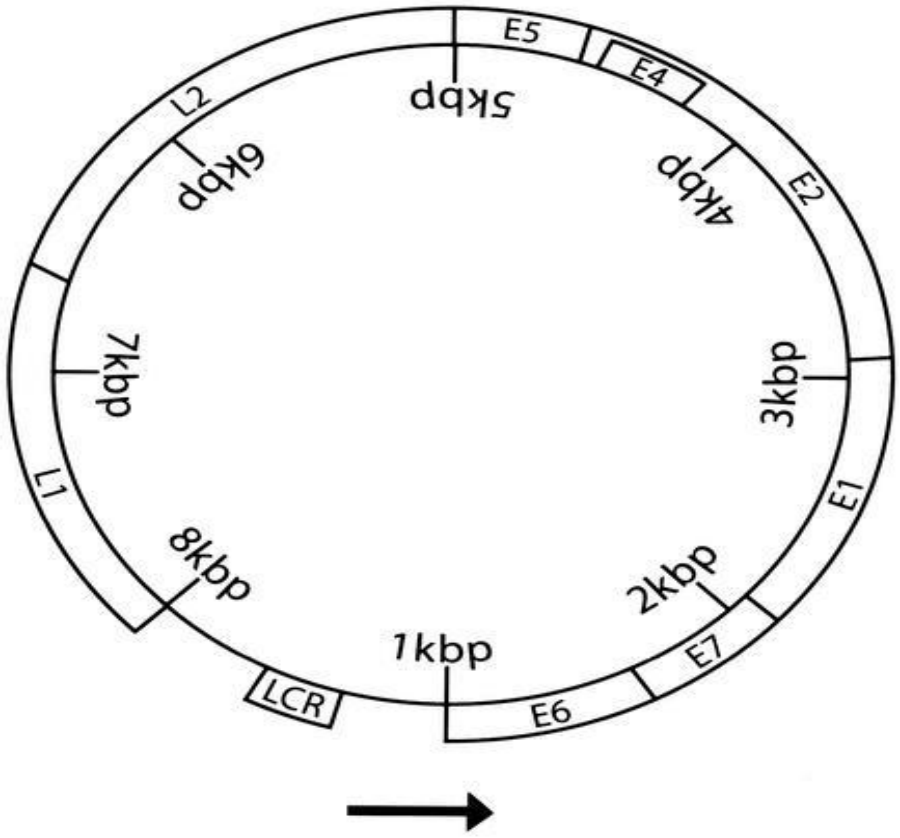


FIGURE. I.6: Représentation schématique du génome de l'ADN HPV transmissible.

(Burd, 2003).

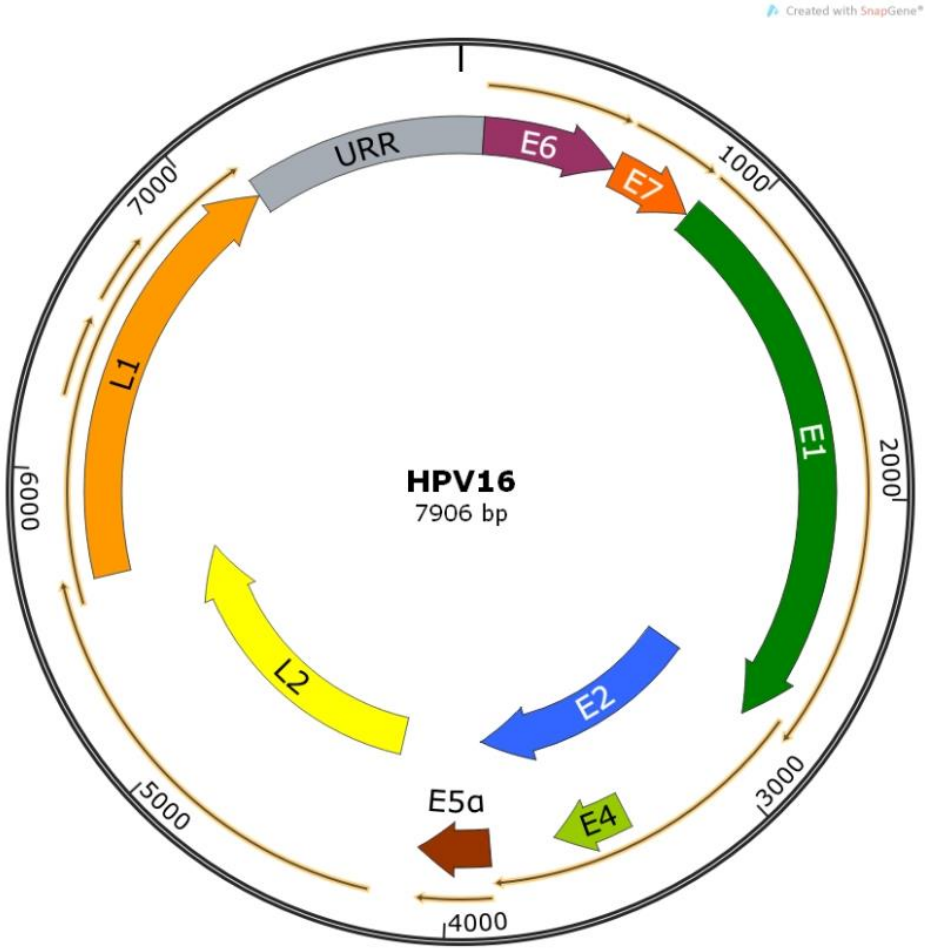


FIGURE I.7 : Génome HPV16 montrant des cadres de lecture ouverts viraux codant pour des protéines virales connues.

La région de réglementation en amont (URR) est représentée en gris.**(Christensen, 2016).**

I.5.1- Structure du virus PVH :

Les papillomavirus constituent un grand groupe de petits virus à ADN non enveloppés qui peuvent induire des tumeurs épithéliales squameuses (verrues et papillomes) dans de nombreuses localisations anatomiques différentes. Une forte corrélation entre le VPH et le cancer du col de l'utérus, du pénis, de la vulve, du vagin, de l'anus et de l'oropharynx (y compris la base de la langue et des amygdales), de la cavité buccale, du larynx et de l'hypopharynx a été enregistrée par l'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer sur les 12,7 millions de nouveaux cancers estimés **.(Morshed et al., 2014).**

Protéine	Fonction et rôle
E1	Cette protéine est nécessaire à la réplication de l'ADN viral. C'est également un agent répressif dans la transcription et inhibe la réplication de l'ADN, maintenant le nombre de copies épisomiques dans la cellule au même niveau.
E2	La protéine E2 est également impliquée dans le processus de réplication de l'ADN. Elle se combine avec la protéine E1 et conjointement elles l'initient, notamment HPV 6, 11, 16. Elle est également responsable du codage des protéines qui régulent la transcription de l'ADN viral. E2 joue également un rôle important dans la transformation cellulaire, en initiant et en inhibant l'apoptose, la régulation transcriptionnelle et dans la modulation du potentiel d'immortalisation et de transformation du VPH
E4	La protéine E4 est une protéine cytoplasmique perturbant la charpente structurelle de la kératine. Elle est parfois détectée dans le noyau cellulaire et influence la formation des nodules déclenchés par le HPV-1. Son rôle dans la régulation du cycle cellulaire pourrait également être possible. En raison de l'activité de la protéine E4, il se produit un épaississement de la couche épineuse et cornée de l'épiderme et une koïlocytose de l'épiderme. La protéine E4 est exprimée à des niveaux accrus dans les cellules soutenant
E5	La protéine E5 est impliquée dans la transformation et participe à la réplication de l'ADN viral. Cette protéine permet également à la cellule infectée d'éviter d'être reconnue par le système immunitaire.
E6 et E7	Les protéines E6 et E7 jouent un rôle central dans la transformation maligne dépendante du HPV. Elles entraînent une altération du contrôle de la régulation du cycle cellulaire et de la maturation cellulaire. E6 se connecte à la protéine p53,

	conduisant à sa dégradation protéolytique. Cependant, auparavant, E6 se connectait à la protéine accessoire (AP), qui agit comme une ubiquitine ligase, et la combinaison de E6+E6+AP avec la zone de dégradation de p53 provoque la protéolyse de p53 et l'élimination de tous les composés connus
L1 et L2	Les protéines L1 et L2 sont des protéines de capside du virus, L1 étant la protéine majeure et L2 la protéine mineure de la capside.
E2E8	La protéine E8E2C du HPV 31 a fortement réprimé l'activité basale du principal promoteur viral précoce P97 indépendamment de E2. La mutation du gène E8 et la perturbation de la protéine de fusion ont entraîné une multiplication par 30 à 40 des niveaux de réplication transitoire de l'ADN dans les kératinocytes humains normaux et immortalisés. Les résultats suggèrent que la protéine E8^E2C joue un rôle dans le contrôle du nombre de copies

Tableau 1 : Fonctions des protéines virales codées par le génome du HPV.**(Morshed et al., 2014).**

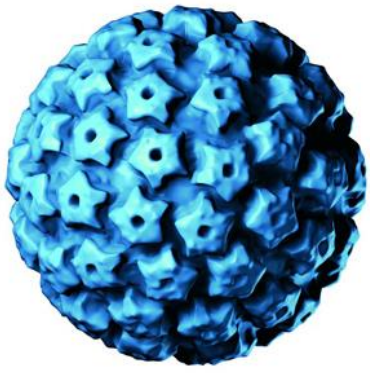


FIGURE I.8: Structure du papillomavirus humain.**(Yéhouda, 2017).**

I.5.2-Typologie du PVH :

Les papillomavirus sont liés à l'apparition de plusieurs cancers : col de l'utérus, vagin, vulve, mais aussi anus, pénis et plusieurs cancers des voies aérodigestives supérieures (cavité orale, oropharynx, amygdales).

L'HPV est un Virus à ADN. Il infecte les muqueuses ano-génitales.

Il en existe plus de 70 types.

Certains types sont associés aux états précancéreux et au cancer du col :

-HPV 6 et 11 sont associés aux lésions à faible risque d'évolutivité vers le cancer.

-HPV 16, 18, 33 sont associés aux lésions à risque élevé d'évolutivité vers le cancer. **(A. bouhadef.et al.,2005).**

Le rôle de certains types de Papillomavirus humain (HPV) dans la genèse des états précancéreux et du cancer du col utérin (hypothèse émise par ZURHAUSEN en 1974) est admis et confirmé successivement par de nombreuses équipes. En effet :

- L'ADN de HPV est retrouvé dans 80% à 90 % des cancers du col.
- L'ADN des HPV 16 et 18 est retrouvé dans 90 % des lésions précancéreuses du col.
- Les experts de l'OMS (juillet 1996) déclarent que l'HPV est responsable de 90% des cancers du col.

-Tous les types d'HPV ne sont pas considérés comme associés à un risque élevé de cancer du col.

Les HPV à risque élevé de cancer du col sont principalement les HPV 16 et 18. HPV non oncogènes (6 et 11) responsables de condylomes. **(A. Bouhadef.et al.,2005).**

I.5.3 -Mode de transmission :

On se demande si les virions peuvent pénétrer dans les cellules basales en utilisant un mécanisme de rétro-transport dans les zones de "conflict" épithélial, connues sous le nom de zones de transition dans le col de l'utérus et le canal anal. Des Il a été prouvé par des expériences de culture cellulaire que les virions peuvent se fixer sur les filopodes cellulaires et être ensuite rétro-transportés sur des distances importantes, ce qui suggère un transfert de cellule à cellule ou de cellule à ECM (matrice extracellulaire) qui éviterait la nécessité d'une blessure directe. Une autre stratégie de transfert de cellule à cellule et d'interaction avec la membrane basale épithéliale est utilisée par d'autres virus. Les infections sont particulièrement présentes dans les sites de la zone de transition.

Les symptômes persistants du VPH peuvent entraîner une progression maligne. Le concept général de transmission par dommages mécaniques spécifiques à un site lors des rapports sexuels n'est pas facile à concilier avec un mécanisme permettant de décrire la sélectivité et l'exclusivité de l'entrée des virions HPV dans ces sites uniques. **(Christensen, 2016).**

Ainsi, donc. Le HPV est principalement transmis par voie sexuelle chez les femmes et les hommes qui pratiquent des relations sexuelles, car ces virus sont très contagieux.

On peut envisager une transmission périnatale dans diverses muqueuses, même si le mode de transmission est différent. La transmission précise ne soit pas pleinement comprise.

L'accouchement par contact direct du foetus avec des cellules maternelles infectées lors d'un accouchement vaginal ou lors d'une césarienne à la suite d'une rupture précoce de la membrane est la principale source de transmission verticale. Il est également envisageable de transmettre l'infection in utero par infection ascendante à partir du tractus génital de la mère ou par le sperme infecté par le VPH présent dans le vagin post-partum. La transmission pendant la périconception à Il est envisageable de partir d'un partenaire sexuel masculin car l'ADN du VPH a été identifié dans 8 à 64 % du liquide séminal et des spermatozoïdes. En outre, on a retrouvé l'ADN du VPH dans l'endomètre et les ovaires. Toutefois, il est théorique que le VPH puisse être transmis aux embryons immédiatement après la fécondation. On a également confirmé la transmission transplacentaire en identifiant l'ADN du VPH dans le liquide amniotique avec des taux de Différence de détection entre 15 et 65 %. Les cellules placentaires et le sang de cordon ont également renfermé l'ADN du VPH. Le taux de détection de l'ADN du VPH dans les cellules trophoblastiques varie de 0 à 60 % et de 0 à 13 % dans les cellules du sang de cordon. Dernièrement, on a retrouvé de l'ADN du VPH dans le lait maternel, avec un taux allant de 2 à 8 %, ce qui laisse supposer que le VPH pourrait être transmis verticalement aux nouveau-nés par l'allaitement. Finalement, une communication horizontale peut se produire immédiatement après la livraison grâce à des échanges numériques. **(Trottier et al., 2016) .**

I.5.4- Cycle de réplication virale du HPV :

La réplication de l'ADN du papillomavirus a été examinée. Après son initiation sur un site unique de la LCR, la réplication de l'ADN du papillomavirus se déroule de manière bidirectionnelle. E1 est la protéine essentielle de reconnaissance de l'origine pour la réplication du papillomavirus. Des études in vitro ont montré que la réplication commence au niveau d'un seul site de liaison E1 situé dans le segment 3' de la LCR. Dans les HPV génitaux, il se situe approximativement à mi-chemin entre les deux sites de liaison E2 proches du promoteur et le site de liaison E2 unique du côté 5 'de ce segment ; c'est une

région riche en A/T avec seulement une faible conservation de séquence). La protéine E1 forme des hétéromères avec la protéine E2 en solution. Ces hétéromères stimulent l'initiation de la réplication en modulant la reconnaissance du site de liaison E1 via la liaison de E2 à l'un des deux sites adjacents. Le complexe hélicase résultant initie le déroulement de l'ADN à l'origine de la réplication pour fournir la matrice pour la synthèse ultérieure de l'ADN de la descendance).**(Humans, 2007).**

En raison du chevauchement d'éléments alternatifs sensibles au cis impliqués dans la liaison de E1/E2 à l'ADN, la réplication peut réprimer la transcription du promoteur E6. Le complexe protéine E1-ADN initie la réplication et nécessite des facteurs cellulaires supplémentaires similaires à ceux requis pour la réplication de SV40. Ces facteurs comprennent la protéine de réplication A, le facteur de réplication C, l'antigène nucléaire de cellules en prolifération (PCNA) et l'ADN polymérase alpha-primase et l'ADN polymérase delta. Les deux polymérases (également connues sous le nom de fraction de colonne de phosphocellulose IIA) sont essentielles à la réplication de l'ADN viral in vitro **(Melendy et al., 1995).**

Les papillomavirus contrôlent le nombre de copies de leur génome dans les cellules infectées, ce qui est une condition préalable au maintien épisomique lors d'une infection persistante. Ce processus n'est pas sous contrôle cellulaire mais implique l'activateur E2 de liaison à l'ADN spécifique à la séquence virale et les protéines répresseurs E8^E2C. Il a été démontré que les protéines répresseurs E2 contrecarrent l'activation transcriptionnelle par E2 et inhibent la réplication dépendante de E1/E2 des origines du papillomavirus. Toutes les protéines répresseurs E2 sont dépourvues du domaine amino-terminal de E2, responsable de l'activation de la transcription et de la réplication de l'ADN, mais conservent le domaine carboxy-terminal qui assure la reconnaissance spécifique de l'ADN et la dimérisation des protéines E2. Les protéines répresseurs E8^E2C sont constituées de la séquence peptidique du petit ORF E8 fusionnée à l'extrémité C-terminale de E2. Il a été démontré que les transcrits E8^E2C étaient présents tout au long du cycle de réplication du HPV 31. La protéine E8^E2C du HPV 31 a fortement réprimé l'activité basale du principal promoteur viral précoce P97 indépendamment de E2. La mutation du gène E8 et la perturbation de la protéine de fusion ont entraîné une multiplication par 30 à 40 des niveaux de réplication transitoire de l'ADN dans les kératinocytes humains normaux et immortalisés. Les résultats suggèrent que la protéine E8^E2C joue un rôle dans le contrôle du nombre de copies **(Zobel et al., 2003).**

En plus de son rôle dans la modulation de l'expression des gènes viraux et de la réplication de l'ADN, E2 joue également un rôle important dans la ségrégation efficace des réplicons du papillomavirus vers les cellules filles au cours de la division cellulaire grâce à sa capacité à se lier à ses sites de liaison E2 apparentés dans le génome viral (On pense que E2 relie le génome viral aux chromosomes de l'hôte pendant la mitose Ceci est probablement dû à l'interaction de E2 avec une protéine cellulaire du bromodomaine Brd4 **(You et al., 2004; Brannon et al., 2005).**

II- Cancer du col de l'utérus :

II.1- Définition :

Le cancer du col utérus est une affection qui affecte les cellules de la muqueuse du col de l'utérus. Dans la plupart des cas, la maladie est causée par le papillomavirus humain ou HPV, un virus transmis par voie sexuelle. Ce virus est très courant et disparaît généralement naturellement. Il se produit parfois au niveau de la muqueuse du col de l'utérus et peut évoluer au fil du temps, ce qui peut entraîner des lésions dites précancéreuses. Ces lésions peuvent disparaître de manière spontanée, persister ou évoluer progressivement, d'abord vers une forme précoce de cancer connue sous le nom de cancer in situ, puis vers une forme plus avancée appelée cancer invasif. **(Baldauf.,2006).**

II.2-Les types de cancer du col de l'utérus :

Les cancers du col de l'utérus sont classés en trois catégories histologiques : les carcinomes épidermiques qui représentent 80 à 90 % des lésions invasives, les adénocarcinomes qui se rencontrent dans 10 à 15 % des cas, ainsi que des tumeurs plus rares comme les sarcomes et les mélanomes. **(Morice et al.,2005).**

II.2.1-Le carcinome épidermoïde :

Ils se forment dans l'exocol à partir des cellules épidermoïdes habituellement présentes sur l'exocol et principalement dans la zone de jonction et dans l'endocol, après que la muqueuse glandulaire a été transformée en muqueuse épidermoïde (carcinome épidermoïde métaphasique**). Boubli et al.,2005).**

II.2.2-Le carcinome in situ :

Dans le cas du carcinome in situ, on observe une augmentation des cellules épithéliales sans présence de tumeur visible, sans passage de la membrane basale. On distingue le carcinome in situ du carcinome invasif où les cellules pénètrent dans le tissu conjonctif**.**

À l'examen histologique, on peut repérer ce carcinome en observant des signes cytologiques de malignité qui affectent toutes les couches cellulaires de l'épithélium, ce qui entraîne une discontinuité nette entre l'épithélium tumoral et l'épithélium normal. Il y a également une densité cellulaire élevée, une basophilie cytoplasmique et une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique. **(Stevens et al., 2004).**

II.2.3-Le carcinome micro-invasif :

Il y a une rupture de la membrane basale et une invasion du stroma par les cellules malignes dans le carcinome micro-invasif, ce qui limite encore le potentiel métastasique de la lésion**.**

II.2.4 -Le carcinome invasif :

De manière visible, les cancers invasifs peuvent être endopythiques ou ulcéreux. On les classe traditionnellement en trois niveaux en fonction du degré de différenciation associé à la kératinisation, au pléiomorphisme nucléaire et à l'activité mitotique**. (Baldauf.,2006).**

Ce type comprend :

a- Le carcinome épidermoïde invasif kératinisant (bien différencié).

b- Le carcinome invasif non kératinisant à grandes cellules (moyennement différencié).

c- Le carcinome invasif basaloide non kératinisant à petites cellules.

II.2.5 Les adénocarcinomes :

Les cellules épithéliales du canal endo cervical et des glandes sont responsables de leur développement. Ce sont des adénocarcinomes qui se forment dans l'endocol à partir des cellules habituellement présentes (carcinomes orthoplasiques) dans les tissus épithéliaux et dans les glandes et qui produisent de la mycose.

II.2.5.1-Adénocarcinome « in situ » :

Il offre le premier signe de l'adénocarcinome infiltrant, qui se manifeste par une exfoliation de cellules malignes allongées ou cylindriques hyperchromatiques. Il est possible que ces cellules soient ciliées, qu'elles soient isolées ou regroupées en petits amas empilés de manière trompeuse. Les nucléoles sont visibles et relativement abondants, tandis que le cytoplasme est couvert de vacillations ou de mucus. **(Bouhadef et al.,2005).**

II.2.5.2-Adénocarcinome invasif :

Il s'agit d'un carcinome qui se développe dans les glandes endocervicales suite à la rupture de la membrane basale des glandes et des plans musculaires sous-muqueux**.** **(Boubli et al.,2005).**

Ces adénocarcinomes sont classés selon leurs degrés de différenciation en trois catégories :

a- L'adénocarcinome bien différencié.

b- L'adénocarcinome bien différencié à mucus.

c- L'adénocarcinome peu différencie.

II.2.6-Les sarcomes et les mélanomes :

Les sarcomes du col utérin sont des tumeurs relativement rares, représentant moins de 3 % des tumeurs malignes du tractus génital féminin. Ce groupe de tumeurs comprend divers sous-types histologiques, avec des tumeurs qui peuvent être d'origine conjonctive pure, telles que les léïomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial (ESS), ou associer une composante conjonctive à une composante épithéliale, telles que les tumeurs mixtes mésenchymateuses et épithéliales (carcino sarcomes) **(Collin.,2OO4).**

Malgré la rareté histologique du mélanome malin primitif du col utérin, il s'agit d'une forme très rare de tumeur cervicale. **(Collin.,2OO4).**

II.3-Symptômes du cancer du col de l'utérus :

Le cancer du col de l'utérus dans ces premiers stades ou lorsqu'il s'agit d'un état précancéreux, peut se développer sans qu'aucun signe ou symptôme ne se manifeste. Voilà pourquoi il est d'autant plus important pour les femmes sexuellement actives de passer un test Pap et un examen pelvien tous les 1 à 3ans (**Société Canadienne du Cancer, 2007**).

Les symptômes les plus remarquables sont les suivants :

- Saignements vaginaux anormaux
- Saignements ou pertes légères entre les menstruations
- Saignements après un rapport sexuel
- Menstruations plus longues et plus abondantes qu'avant.
- Saignements vaginaux après la ménopause.
- Ecoulements vaginaux plus abondants que d'habitude.
- Douleurs au bassin ou au bas du dos.
- Douleurs durant un rapport sexuel.
- Présence de cellules endométriales au frottis cervico- vaginal, même en l'absence de tout symptôme. (**Société Canadienne du Cancer, 2007**)

II.4 -Diagnostic du cancer de col de utérus :

II.4.1- Frottis cervico-vaginal :

Il offre la possibilité de retirer les cellules qui se détachent de l'épithélium pavimenteux externe du cou. Il convient de se concentrer sur la zone de jonction entre le pavimento et le cylindre, où les lésions sont généralement les plus sévères. Il est nécessaire de réaliser un frottis cervico-vaginal de dépistage au moins une fois tous les trois ans. Effectivement, la durée moyenne pour transformer une dysplasie de haut grade en cancer invasif est d'environ 3 à 4 ans.

(KAMISSOK2018).

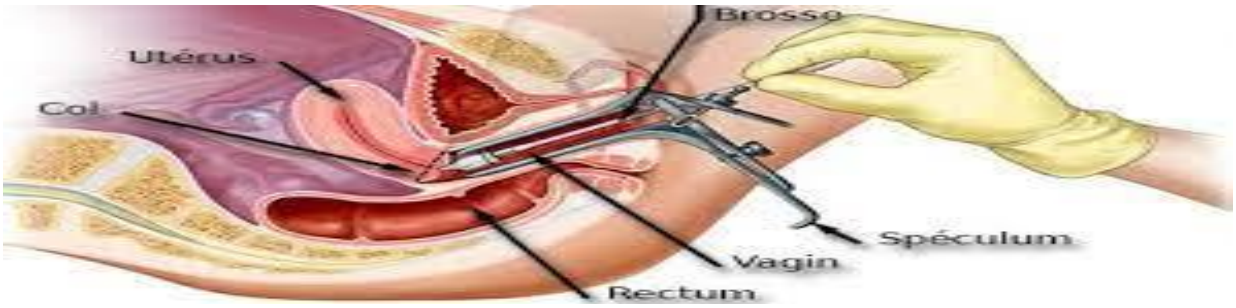


FIGURE I.9. : Shéma représentant le frottis (cervico – vaginal).

II.4.2-Colposcopie :

La colposcopie est une procédure médicale qui est prescrite après un frottis anormal. L'objectif de cette étude est de localiser les anomalies présentes dans la muqueuse du col utérin et de déterminer la topographie des réseaux de micro- vaisseaux sanguins qui permettent de localiser les zones anormales à biopsier. On l'effectue à l'aide du colposcope pour faciliter le diagnostic des tumeurs cervicales. L'analyse colposcopique se déroule en trois étapes.

Premièrement : Examiner le col utérin sans préparation préalable et après l'avoir nettoyé avec un coton sec pour évaluer le chorion sous-jacent.

Deuxièmement : Un test réalisé après avoir utilisé de l'acide acétique à 2%. Les modifications du tissu du col utérin sont blanchâtres par coagulation des protéines.

Grâce à l'intensité de cette réaction, il est possible d'évaluer la gravité de la lésion et surtout d'observer la zone de JPC. Un épithélium présentant une néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) ou un cancer du col présentera une réaction acidophile maximale, ce qui empêchera la lumière dense de réfléchir à partir du stroma sous-jacent et masquera sa couleur. Cela se manifeste par un léger blanchissement qui dure quelques minutes et est visible à l'œil nu. Alors qu'en cas de cancer, cette réaction touche généralement l'ensemble du col.

Troisièmement : Après avoir appliqué du Lugol, le revêtement normal de l'exocol porteur de glycogène se fixe et prend une teinte brunâtre. La surface de l'épithélium est riche en

glycogène. Alors qu'il n'y a pas ou très peu de glycogène dans les CIN ou le cancer invasif du col de l'utérus, comme dans l'épithélium cylindrique. Étant glycophile, l'iode absorbera une solution iodée (Lugol) par un épithélium riche en glycogène et sa coloration sera modifiée vers une couleur brune ou noire. L'épithélium cylindrique ainsi que l'épithélium métaplasique ne renferment pas de glycogène, ce qui les rend iodo-négatifs. **(HAYATI 2018)**

Afin de perfectionner la qualité de la colposcopie, il est nécessaire de décrire précisément l'emplacement de la ligne de jonction pavimento-cylindrique. La zone de changement inhabituelle, les signes de gravité qui orientent le site des biopsies sont la topographie des lésions



FIGURE.I.10: Aspect colposcopique d'un cancer in situ.

1 : transformation atypique de grade 2, zone rouge congestive.

2 : forte réaction après application d'acide acétique.

3 : absence de réaction après application.

II.4.3. La Biopsie :

Une biopsie du col est effectuée au niveau de la lésion suspecte à la dernière étape. Elle est parfois accompagnée d'un curetage endocervical (peu répandu en Europe). Au laboratoire, les fragments prélevés seront examinés au microscope par un anatomocyto-pathologiste. Il est nécessaire que la biopsie mette en évidence à la fois un épithélium superficiel et un stroma sous-jacent afin de pouvoir diagnostiquer une lésion exclusivement intra-épithéliale ou une lésion envahissant le stroma.

Il est essentiel que le matériel soit interprétable, c'est-à-dire qu'il ne présente pas de signes de thermo-coagulation et qu'il soit fixé rapidement afin de garantir une inclusion et une coloration appropriées **ANAES, 2002)**

II.5- Le traitement du cancer du col de l'utérus :

II.5.1- La radiothérapie :

Il est possible d'utiliser deux types de radiothérapies : soit la curiethérapie utérovaginale soit la radiothérapie interne. La cobaltothérapie ou la radiothérapie externe consiste à introduire une source radioactive dans la cavité utérine et vaginale au contact de la tumeur, tandis que la cobaltothérapie ou la radiothérapie externe se déroule à distance de la tumeur. Parfois, la radiothérapie est réservée. Il est possible de l'utiliser avant la chirurgie. . **(BOUDIAF 2016)**

II.5.2- La chimiothérapie :

La chimiothérapie consiste à administrer des médicaments contre le cancer. On l'appelle également traitement médical. Dans le traitement d'un CCU, la chimiothérapie est fréquemment associée à une radiothérapie dans le cadre d'une radio chimiothérapie concomitante**. (Boudiaf 2016).**

II.5.3 -La chirurgie :

Le traitement chirurgical du cancer du col utérin repose généralement sur l'ablation de la tumeur et sur l'ablation des ganglions lymphatiques pelviens (petit bassin). Cette chirurgie peut comporter une :

- Conisation1.
- Amputation du col utérin.
- Trachélectomie élargie.
- Hystérectomie totale simple.
- Hystérectomie totale avec transposition des ovaires.
- Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale.
- Hystérectomie radicale (colpohystérectomie élargie) : ablation de l'utérus et des tissus avoisinants (paramètres, ligaments utérosacrés, une collerette du fond vaginal de 2 à 3 cm).

-Lymphadénectomie pelvienne (ablation des ganglions lymphatiques) +/- lymphadénectomie lombo-aortique.

En fonction des cas et de l'expérience du chirurgien, la chirurgie est effectuée par voie vaginale, par coelioscopie ou par laparotomie**(Benchimol 2015)**

II.6-Prévention du cancer du col de l'utérus :

Il y a deux façons de prévenir le cancer du col : prévenir l'infection dès le départ ou détecter les signes précurseurs du cancer cervical et traiter les patients**.**

Prévention primaire : En utilisant un vaccin anti-HPV. Son efficacité maximale est atteinte lorsqu'il est administré à de jeunes femmes avant qu'elles ne deviennent sexuellement actives. **(Elit et *al,* 2011).**

Prévention secondaire : les frottis cervico-vaginaux permettent de détecter les lésions et de prévenir l'évolution des infections vers un cancer invasif en détruisant les lésions de haut grade**. (Mougin et *al.,* 2009).**

II.7-Les nouveaux vaccins :

. Gardasil 9 : Gardasil 9, le vaccin contre le HPV de Merck, domine désormais le marché et une nouvelle étude à grande échelle renforce son efficacité. Cette étude a suivi plus de 14 000 filles et femmes pendant six ans. Les résultats montrent que Gardasil 9 protège efficacement contre les cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin causés par cinq papillomavirus supplémentaires (31, 33, 45, 52 et 58) par rapport au Gardasil original. En plus de son efficacité contre les HPV 6, 11, 16 et 18, Gardasil 9 offre donc une protection plus large contre les cancers liés au HPV.**(Liu, 2017)**.



FIGURE I.11. : Schéma représentant une seringue de Gardasil 9.

. Cervarix : Cervarix est un vaccin visant à protéger contre les cancers du col de l'utérus. Il cible spécifiquement les types 16 et 18 du HPV, responsables de la majorité de ces cancers. Actuellement approuvé en Europe et en Australie, il est en cours d'évaluation aux États-Unis. Administré en trois doses, ce vaccin stimule le système immunitaire et s'est révélé très efficace pour prévenir les infections persistantes par les HPV 16 et 18, réduisant ainsi le risque de développer des lésions précancéreuses du col de l'utérus. **(Monie et al., 2008)**



FIGURE I.12. : Schéma représentant une seringue de cervarix.

Dans les pays où la vaccination HPV a été introduite depuis longtemps et qui ont atteint une couverture vaccinale élevée (par ex. Australie), les infections par les types HPV contenus dans le vaccin ont, en 3 ans, presque complètement disparu des frottis cervicaux chez les personnes vaccinées et les stades préliminaires du cancer du col de l'utérus sont devenus rares . Chez les femmes ayant été vaccinées avant le premier rapport sexuel, la réduction des dysplasies de degré supérieur liées aux HPV16/18 au niveau du col de l'utérus (CIN2 ou plus élevées), de la vulve et du vagin s'élève à 85–90% et dans certaines grandes études à presque 100%. Cette réduction est clairement imputable à la vaccination HPV et non pas à un changement du dépistage ou du comportement sexuel à risque.**(Forum, 2019).**

II.8-Comment se déroule la vaccination :

	GARDASIL	**CERVARIX**
A partir de 11 ans		
1ère injection	Entre 11 et 13 ans	Entre 11 et 14 ans
2ème injection	6 mois pus tard	6 mois plus tard
Pour les jeunes filles plus agées		
1ère injection	Entre 14 et 19 ans	Entre 15 et 19 ans
2ème injection	2 mois après la 1ère injection	1 mois après la 1ère injection
3ème injection	4 mois après la 2ème injection	5 mois après la 2ème injection

Tableau 2 : Déroulement de la vaccination

II.9-Les enfants et les jeunes hommes doivent également être vaccinés.

Depuis 2015, l'OFSP préconise de vacciner contre le HPV également les garçons et les jeunes hommes âgés de 11 à 26 ans. Cette recommandation reste encore insuffisamment connue de nombreux médecins et du grand public. D'une part, les hommes doivent être protégés contre une infection HPV afin d'éviter la transmission à leurs partenaires sexuels. D'autre part, le HPV entraîne également des cancers de l'anus et du pénis ainsi que certains carcinomes au niveau du cou et de la gorge, en particulier des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, des amygdales et de la base de la langue. Les hommes sont alors les premiers concernés. Le nombre total des carcinomes pouvant, selon les estimations, être évité par la vaccination HPV en Suisse est plus faible chez les hommes (env. 150/an) que chez les femmes (env. 300/an). Le cancer de l'anus est en outre plus fréquent chez les femmes que chez les hommes hétérosexuels, mais touche particulièrement les HSH. Le cancer du pénis est rare et touche les hommes hétérosexuels et les HSH**.(Forum, 2019).**

II.10-Facteurs de risques pour le développement du cancer du col de l'utérus :

La population à haut risque de cancer du col est constituée par les femmes qui ont :

- des rapports sexuels avant 17 ans
- des partenaires sexuels multiples
- un mariage avant 20 ans
- plus de 5 enfants et le premier avant 20 ans
- des infections génitales répétées (HPV 16 et 18 , l'herpès HSV_2)
- un niveau socio-économique bas **(BOUHADEF et al 2005).**

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

III- Etude épidémiologique du cancer du col de l'utérus

Chaque année, environ 465000 nouveaux cas et 200000 décès sont diagnostiqués chez les femmes dans le monde, ce qui en fait le deuxième cancer le plus courant chez elles. Dans les pays à faible revenu, près de 87 % des cas se produisent, ce qui en fait le cancer le plus courant chez les femmes. **(Haverkos 2000**).

III.1-A l'échelle mondiale :

Au niveau mondial, 231000 femmes décèdent chaque année du cancer du col de l'utérus, dont plus de 80 % résident dans les pays en développement. Le nombre de cancers du col de l'utérus cliniquement confirmés est estimé à 1,4 million par an selon une estimation prudente de la prévalence globale (basée sur le nombre de femmes ayant survécu cinq ans après le diagnostic).

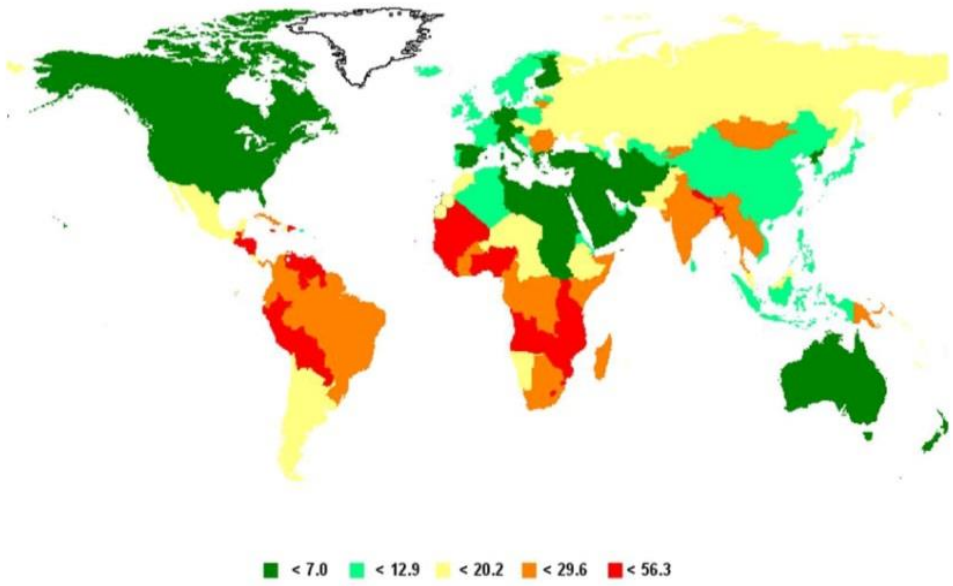


FIGURE I.13 : Estimation de la mortalité par cancer du col de l'utérus dans le monde en 2008 (Standardisée sur l'âge- population mondiale) (Berraho 2012)

3 à 7 millions de femmes sont probablement atteintes d'une dysplasie de bonne qualité. Dans certains pays en voie de développement où l'incidence du cancer ou du cancer du col de l'utérus est stable ou légèrement réduite, il est possible qu'elle soit plus liée à des facteurs de risque.

Les évolutions sociodémographiques nécessitent des mesures de détection précoce et de prévention.

Bien que certaines régions aient enregistré une diminution de l'incidence, le poids global du cancer du col de l'utérus dans les pays en développement à haut risque ne s'accroît que par la croissance démographique. (Sankaranarayanan 2002)

III.2-En Amérique :

En 2006, les États-Unis enregistrent environ 9710 cas de cancer du col de l'utérus et environ 3700 femmes en sont décédées **(Saslow 2007).** L'HPV est aussi l'une des principales causes de décès dans 21 États (Alaska, Arizona, Colorado, Delaware, Floride, Géorgie, Idaho, Kansas, Maine, Massachusetts, Minnesota, Montana, Nebraska, New Hampshire, Nouveau-Mexique, Caroline du Nord, Oregon, Caroline du Sud, Vermont, Virginie et Washington), avec une diminution de 30 % par rapport au nombre de décès (diminution de 6 % pour le cancer du col de l'utérus). (**Siegel 2016).**

III.3- En Asie :

Les femmes âgées de 15 ans et plus sont à risque de développer un cancer du col de l'utérus en Asie, avec une population de 1390,4 millions. Selon les estimations actuelles, 265884 femmes sont diagnostiquées chaque année avec un cancer du col de l'utérus et 142735 en décèdent. Le cancer de l'utérus occupe la deuxième place parmi les cancers les plus courants chez les femmes de 15 à 44 ans et chez toutes les femmes en Asie.

À un moment donné, environ 8,3 % des femmes de la population générale sont infectées par le HPV et 66,7 % des cancers invasifs du col de l'utérus en Asie sont dus aux HPV 16 ou 18. **(Castellsagué et al. 2007).**

III.4-En Europe :

Il y a 321,8 millions de femmes âgées de 15 ans et plus en Europe qui sont susceptibles de contracter un cancer du col de l'utérus. D'après les chiffres actuels, 59931 femmes sont diagnostiquées chaque année avec un cancer du col de l'utérus et 29812 en décèdent. Le cancer du col de l'utérus est le 2e cancer le plus courant chez les femmes âgées de 15 à 44 ans. L'infection par le HPV du col de l'utérus est estimée à environ 6,6 % des femmes de la population générale à un âge donné et 73,3 % des cancers invasifs du col de l'utérus en Europe sont dus aux HPV 16 ou 18 **(Castellsagué et al. 2007).**

III.5-En Afrique:

Le cancer du col de l'utérus est plus fréquent chez les femmes dans de nombreux pays d'Afrique subsaharienne, avec plus de 75000 nouveaux cas et près de 50000 décès par an. En Tanzanie ou au Mozambique, environ 50 cas de cancer du col de l'utérus sont détectés chaque année**. (Bouassa et al. 2017).**

En comparaison, le cancer du col de l'utérus aux États-Unis était d'environ 70 cas pour 100000 femmes dans les années 1960 parmi la population afro-américaine. À la différence des pays industrialisés, où le cancer du col de l'utérus est en baisse, l'Afrique subsaharienne fait des progrès réguliers et alarmants. Depuis 2010, la mortalité maternelle est encore supérieure à celle du cancer du col de l'utérus.

Dans les années 2030, il est prévu que la mortalité liée au cancer du col de l'utérus ait inversé la diminution de la mortalité maternelle depuis les années 90. Cependant, la diminution de la mortalité maternelle de près de 45 % en 20 ans en Afrique est devenue évidente avec l'augmentation de la mortalité féminine liée au cancer du col de l'utérus en Afrique**. (Bouassa et al. 2017)**

III.6-En Egypte :

Les femmes âgées de 15 ans et plus présentent un risque de cancer du col de l'utérus de 24,75 millions. Le cancer du col de l'utérus est la seconde forme de cancer la plus courante chez les femmes en Égypte et la seconde forme de cancer la plus courante chez les femmes âgées de 15 à 44 ans. La charge du HPV dans la population générale de l'Égypte n'est pas encore connue. Toutefois, en Afrique du Nord, dont l'Égypte fait partie, on estime qu'environ 21 % des femmes de la population générale sont infectées par le HPV du col de l'utérus à un moment donné et 72,5 % des femmes sont infectées par le HPV du col de l'utérus à un moment donné. Les cancers invasifs du col de l'utérus sont attribués aux HPV16 ou 18 **(Bruni et al. 2017).**

III.7-Au Maroc :

Selon les informations fournies par le registre du cancer de Casablanca au Maroc, le taux de cancer du col était de 14 pour 100000 femmes en 2007. Au niveau national, environ 2000 nouveaux cas de cancer du col sont diagnostiqués chaque année et les 2/3 des cas de cancer sont traités à un stade très avancé dans les différents centres d'oncologie. Au Maroc, depuis 2010, un programme de dépistage du cancer du col et du sein a été mis en œuvre dans les activités de santé de la reproduction et progressivement mis en œuvre à l'échelle nationale. Ce programme fait partie du programme national de prévention et de contrôle des cancers **(Nani et al. 2013).**

III.8-En Algérie :

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième plus commun chez les femmes en Algérie, et le deuxième plus courant chez les femmes âgées de 15 à 44 ans**. (Bruni et al.2017)** Malheureusement, il n'existe pas encore de données concernant la prévalence du HPV chez

la population générale en Algérie. Mais en Afrique du Nord, la région où se trouve l'Algérie, les chiffres indiquent qu'environ 21 % des femmes de la population générale sont actuellement infectées par l'HPV. En Algérie, les HPV 16 ou 18 sont responsables de 77 % des cancers invasifs du col de l'utérus **(Castellsagué 2007).**

CHAPITRE II :

MATERIELS ET METHODES

I- Présentation du travail :

Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques du docteur Amroun Karim à Médéa.

L'objectif de cette étude consiste à révéler les principales caractéristiques épidémiologiques des femmes prises en charge pour un cancer du col du l'utérus et les infections par le HPV et découvrir les méthodes de prévention et les vaccins, le rôle de dépistage , ainsi que l'identification des cofacteurs associeés à son développement et sa progression pour éviter l'évolution du cancer du col d'utérus.

II- Matériels et méthodes :

II.1-Matériel :

-Matériel biologique :

Nous avons analysé des tissus tumoraux des patients atteints d'un cancer de l'utérus. Il s'agit des pièces opératoires, des biopsies et des frottis.

-Matériel non biologique :

Tous les appareils (appareils de paraffinage, appareils d'inclusion, plaque de refroidissement, frigo, microtome ; plaque chauffante ; étuves), les réactifs et les solutions que nous avons utilisés sont mentionnés dans l'annexe.

Le matériel de FCV utilisé concerne les spéculums, les lames et porte-lames, les spatules d'Ayre, les cytobrosses, les fixateurs cytologiques de forme spray et les bacs (**Annexe1)**

II.2-Méthodes :

Tous les prélèvements qui arrivent au cabinet (laboratoire d'anatomie et cytologie pathologie) sont préalablement fixés au formol à 10% au niveau du bloc opératoire.

Ces prélèvements sont examinés en salle de macroscopie, lavés, mesurés, pesés et décrits macroscopiquement par le médecin pathologiste.

Dans le cas d'une pièce opératoire les étapes macroscopiques sont récapitulées comme suit :

1. Laver la pièce opératoire avec l'eau courante.
2. Prendre les mesures de la pièce opératoire : longueur et circonférence.
3. Mesurer la taille et décrire l'aspect de la tumeur.
4. Décrire le col à distance de la tumeur ; présence ou non d'autre lésions.
5. Prélever des fragments à partir de la masse tumorale et des limites d'exérèse chirurgicale.

6. Chercher et préciser le nombre des ganglions présents dans le col de l'utérus.
7. Mettre les fragments (découpés en tranches fines de 2 à 3 mm sur 1 à 3 cm) dans des cassettes numérotées et les conserver dans le formol à 10% pendants 24h pour assurer une bonne fixation des échantillons, en rappelant que ces coupes sont effectuées au niveau de la tumeur dans la zone d'infiltration maximale de la paroi.

-Dans le cas d'une biopsie :

1. Envelopper les petites biopsies dans des bouts de papier pour ne pas les perdre.
2. Placer dans des cassettes numérotées.
3. Conserver dans le formol à 10% 5h et 6h.

-Déshydratation :

Les tissus contiennent de grandes quantités d'eau intra et extracellulaire. Il faut la faire chasser et la remplacer par la paraffine. Une fois le tissu passé à la déshydratation, il prend une image fixe pour faciliter plus tard la coupe

Cette étape de la technique se fait d'une façon manuelle.

Elle se fait en mettant les cassettes contenant les échantillons dans un panier, puis on les met dans un bac d'alcool (3 bacs d'alcool éthylique à titrage croissant 50° à 100°.

On met les cassettes dans le 1er bac pendant 1h, puis dans le 2eme bac pendant 1h (50°à 60°) ensuite on les met dans la 3eme bac pendant 2h (70°à 100°), pour réaliser une déshydratation en douceur et ne pas risquer la rétraction des cellules.

On met les cassettes dans les 3 bac de xylène (1h30min pour chaque bac), pour éliminer toute trace d'alcool et éclaircir les échantillons. (**Annexe2)**

-Paraffinage :

On met les cassettes dans les 2 bacs de paraffine (chaque bac pendant 2h) : c'est l'étape de l'imprégnation. **(Annexe3)**

-Inclusion :

L'inclusion est manuelle et consiste à réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine.

1. Mettre les cassettes sur le compartiment chaud de l'appareil à une température d'environ 75° pour les déparaffiner. (**Annexe4)**
2. Prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes.
3. Placer les échantillons puis les fixer dans les moules métalliques.

4. Recouvrir les échantillons avec la partie dessus de la cassette numérotée, verser la paraffine et les laisser refroidir sur l'appareil (compartiment froid d'environ -10°)**. (Annexe 5)**
5. Démouler les blocs et les mettre dans le congélateur, pour qu'ils se solidifient ainsi ils seront prêts à être coupés

-La coupe :

Le bloc de paraffine contenant le tissu est coupé grâce au microtome, permettant ainsi d'obtenir les coupes minces de quelques microtomes d'épaisseur, qui sont étalées sur des lames selon les étapes suivantes :

1. Fixer les blocs dans le microtome et commencer la coupe **(annexe 6.)**
2. Éliminer l'excès de la paraffine à un dégrossissement de blocs.
3. Le microtome est ensuite réglé à un grossissement de 25 µm, puis 10 µm, après 4 µm pour obtenir des coupes tissulaires minces (et coupé directement à un grossissement 10 µm après 4 µm pour les biopsies "petits fragments").
4. Relever le ruban obtenu et l'étaler sur une lame numérotée, mouillée avec de l'eau distillée chaude.
5. Mettre ces lames sur la plaque chauffante pour quelques minutes. (**Annexe 7)**
6. Mettre les lames dans le portoir à lames et les placer dans une étuve à 100°C pendant 20 min afin de les déparaffiner**. (Annexe 8)**

-Coloration des lames :

La coloration joue un rôle très important dans la technique histopathologie, permettant de différencier les parties élémentaires de la cellule.

La coloration la plus utilisée en anatomie pathologie est la coloration d'hématoxyline éosine (HE). Cette étape se fait d'une façon manuelle selon les étapes suivantes :

1. Mettre les lames dans les 3 bac de xylène (1er bac pendant 6 min /2eme bac pendant 6min /3eme bac pendant 8 min).
2. Mettre les lames dans les 3 bac d'alcool (1er bac pendant 2min /2eme bac pendant 2min /3eme bac pendant 3min).
3. Rinçage a l'eau courante.
4. Mettre les lames dans le colorant hématoxylines pendant 2.35min.
5. Rinçage à l'eau courante.
6. Mettre les lames dans la colorant éosine 1.33 min

7. Rinçage à l'eau courante.
8. Passage dans les 3 bac d'alcool chaque bac passé à 5 ou 6 fois
9. Mettre les lames dans les 4 bac de xylène (les 3 bac premiers chaque bac 5 min, mettre dans la dernier bac de xylène pendant 2h).**(annexe 9)**

-Montage :

Le montage représente la dernière étape de la préparation des lames pour la lecture microscopique. Il s'agit de recouvrir l'étalement avec une lamelle en utilisant l'Eukitt (colle biologique). Il faut éviter les bulles d'air et bien nettoyer la lame pour améliorer la lecture. **(Annexe 10)**

- **Frottis cervico vaginal :**

Le prélèvement vaginal consiste à prélever des sécrétions vaginales par le médecin gynécologue ou par une sage-femme dans un cabinet. Il consiste à introduire un écouvillon au niveau du vagin pour y prélever un peu de sécrétion vaginale. Le médecin place ensuite un spéculum stérile dans le vagin pour que le col de l'utérus soit visible. (La taille du spéculum est choisie en fonction de l'âge et de la parité de la femme « chez la femme vierge, on évite d'utiliser un spéculum » un écouvillon est ensuite introduit dans le vagin pour prélever des sécrétions au niveau du cul de sac vaginal « on peut utiliser plusieurs écouvillons pour récupérer des cellules et des bactéries pathogènes présent dans le mucus. »

-Le frottis cervico-utérin :

C'est un examen qui se déroule en deux temps :

-L'observation clinique de l'aspect du col à la recherche d'anomalies macroscopiques visibles orientant le diagnostic.

-Le prélèvement des cellules au niveau de la paroi vaginale et du col de l'utérus, le plus souvent avec une cytobrosse pour détecter une anomalie cellulaire pouvant évoquer un cancer du col de l'utérus et permettant aussi de rechercher la présence du virus HPV « responsable du cancer du col de l'utérus ».

-Après leurs prélèvements les échantillons sont étalés sur des lames puis fixés par une solution d'alcool-éther (fixation de Fernand Widal). Actuellement on utilise le fixe spray.

Cette technique du frottis cervico vaginal par la coloration de PAPANICOLOAU est une coloration utilisée en cytologie gynécologique permettant une meilleure différenciation (coloration dite différentielle), associant un colorant nucléaire à des colorants cytoplasmiques et permettant aussi de distinguer les différents types des cellules dans le mode opératoire.

Technique de PAPANICOLAU :

Etapes	**Temps**
Alcool 95°	2min
Hématoxyline de Harris	3min
Eau courante	1min
Alcool 95°	2min
Alcool 95°	2min
Orange G	3min
Alcool 95°	2min
Alcool 95°	2min
Polychrome EA50	5min
Alcool 95°	2min
Alcool absolu	2min
Xylène	1min

Tableau 3 : Explication des étapes de la technique de PAPANICOLAU (original) .

-Etude microscopique :

L'étude microscopique représente l'étape de lecture et d'interprétation des lames réalisées par le médecin pathologiste à l'aide d'un microscope optique.

Cette lecture permet la rédaction du compte rendu descriptif avec précision du stade et du grade de la maladie.

CHAPITRE III :

RESULTATS

Etude anatomopathologie :

Nous avons choisi de présenter dans notre étude des résultats macroscopiques et microscopiques d'un cas du cancer du col de l'utérus.

Les résultats macroscopiques et microscopiques de la patiente concernée, présentent un carcinome épidermoïde moyennement différencié kératinisé.

Nature du prélèvement : Pièce d'hystérectomie totale inter-annexielles.

-Macroscopie :



FIGURE III.14 : Pièce d'hystérectomie totale inter-annexielles

Utérus dont le col (extrémité droite de la pièce) est siège d'une formation tumorale mal limitée, de coloration blanchâtre, d'aspect bourgeonnant, friable avec zones nécrotico-hémorragiques.

-Microscopique : l'étude microscopique a monté une prolifération carcinomateuse infiltrante bien différenciée kératinisant.

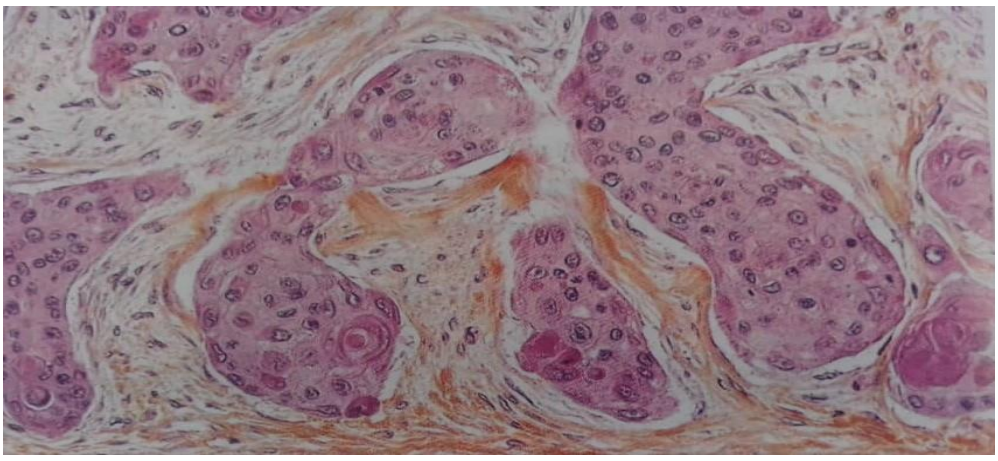


FIGURE.III.15 : une prolifération carcinomateuse infiltrante bien différenciée kératinisant

Les résultat macroscopiques et microscopiques de cette étude caractérise une patiente présentant une lésion de bas grade HPV induite.

Patiente âgée de 55 ans atteinte d'une infection HPV du col utérin

- **Nature de prélèvement :** biopsie.
- **Macroscopie :** l'étude macroscopique a monté trois fragments allant de 4 à 5mm, inclus en totalité.



FIGURE.III.16 : biopsie du col de l'utérus (originale 2024).

Microscopique :

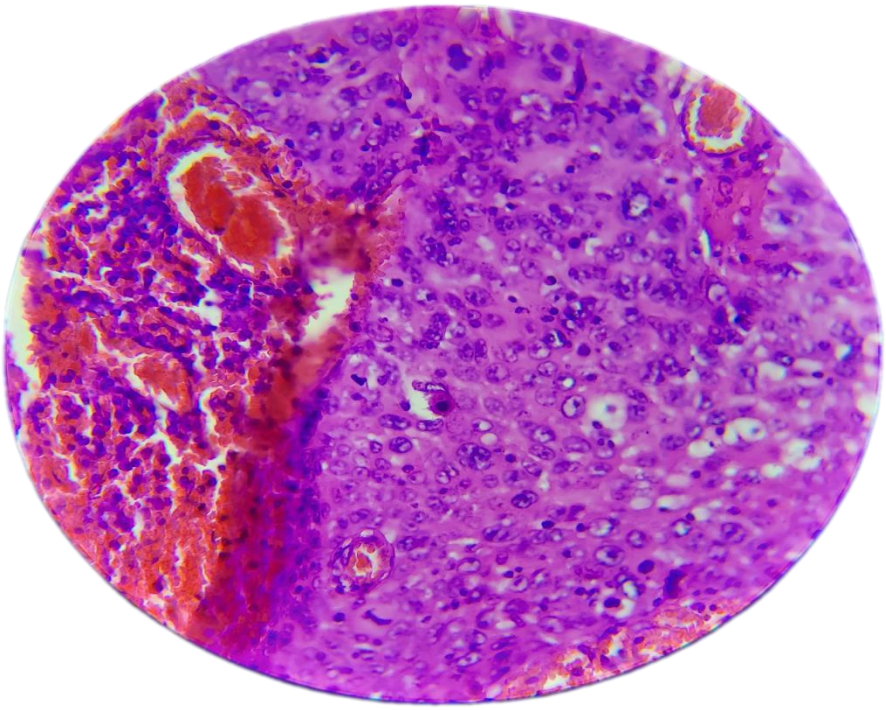


FIGURE III.17 : biopsie du col : carcinome épidermoïde infiltrant moyennement différencié kératinisé (originale).



FIGURE.III.18 : lésion Condylomateuse (infection HPV) siège d'un bas grade (CIN1) (Grossissement x10).

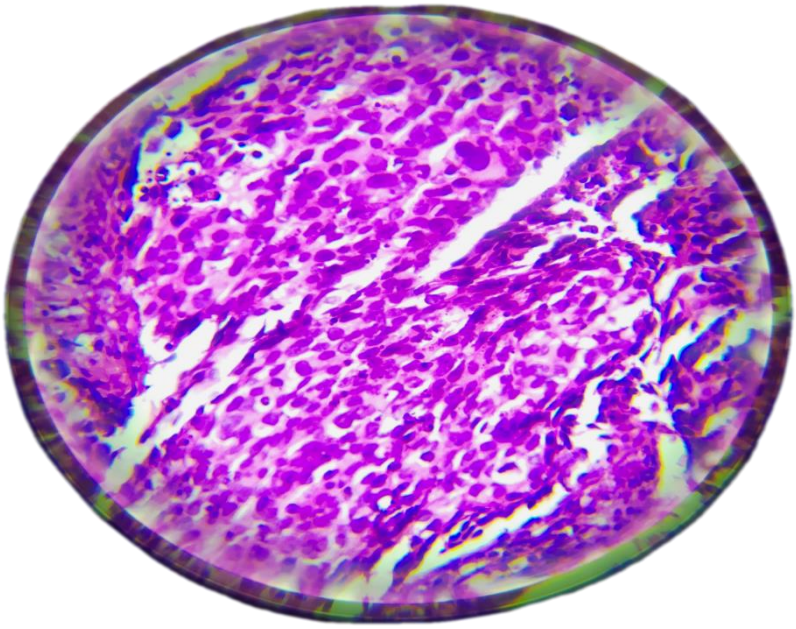


FIGURE.III.19 : carcinome épidermoïde infiltrant moyennement différencie non kératinisé (Grossissement x 40).

- **Nature de prélèvement :** frottis cervico-vaginal
- **Macroscopie** : il s'agit d'un frottis cervico-vaginal intéressant l'endocol et l'exocol après coloration au PAPANICOLAOU.
- **Microscopie :** l'étude microscopique a montré :

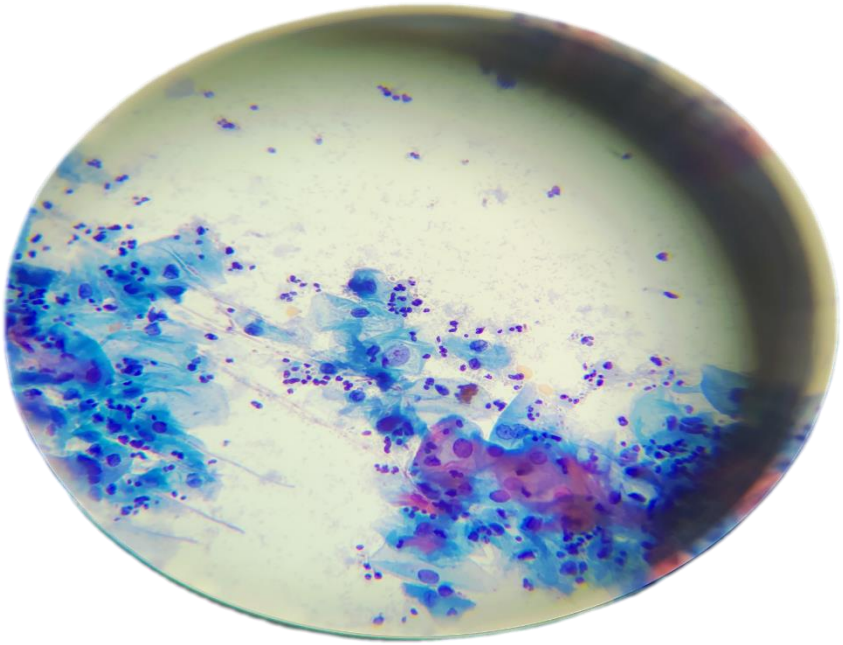


FIGURE.III.20 : lésion de bas grade ; infection HPV(koilocyte au centre) (originale2024) .

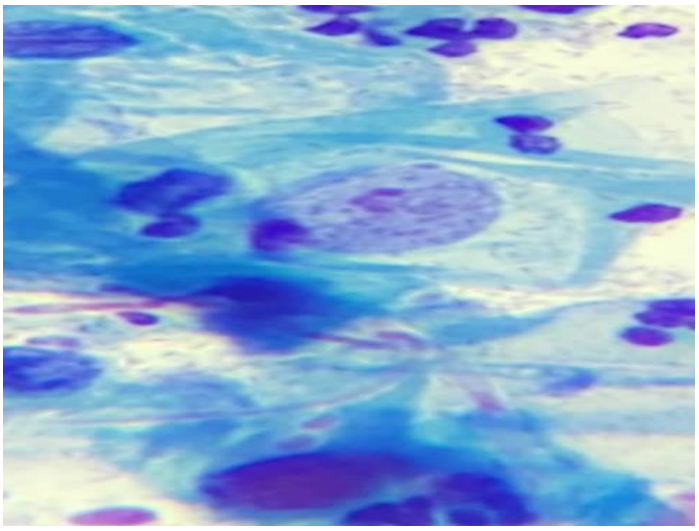


FIGURE.III.21 : lésion de bas grade (zoom koilocyte / originale)

Lésion de bas grade : présence de cellules superficielles et intermédiaires présentant des noyaux plus volumineux, à contour un peu irrégulier, plus basophile, à chromatine régulièrement répartie.

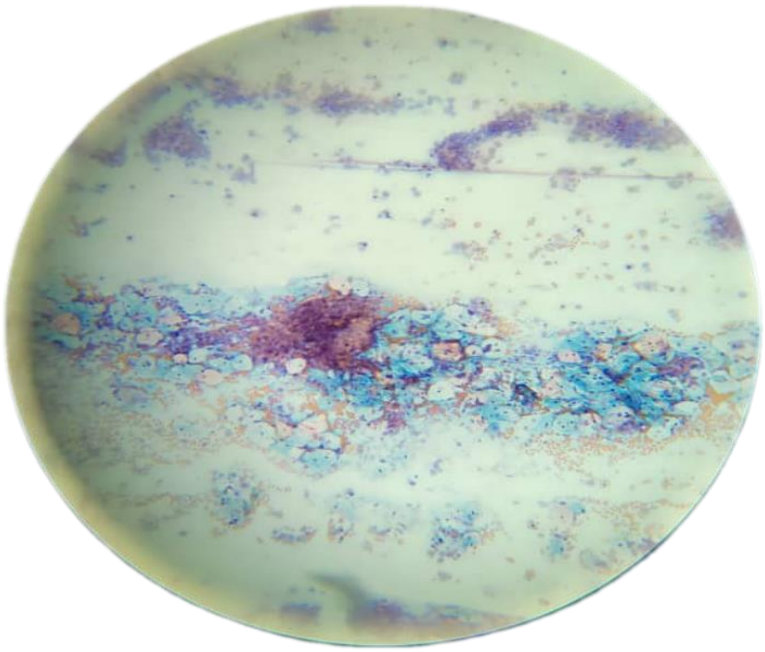


FIGURE.III.22: lésion de haut grade (originale) .

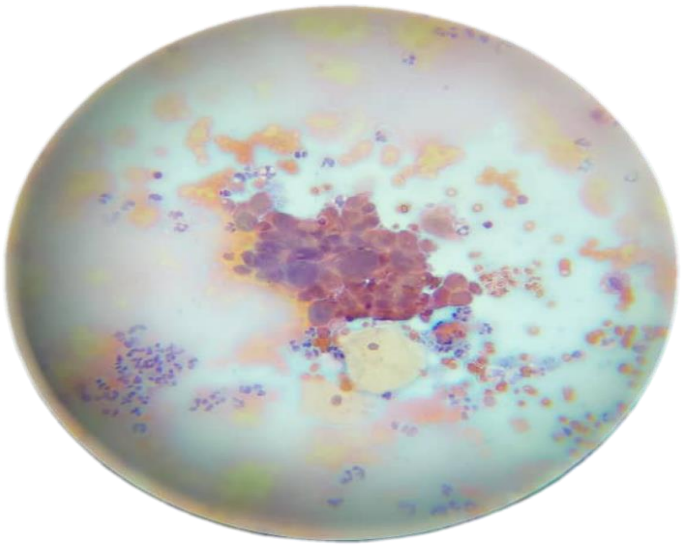


FIGURE.III.23 : lésion de haut grade (originale).

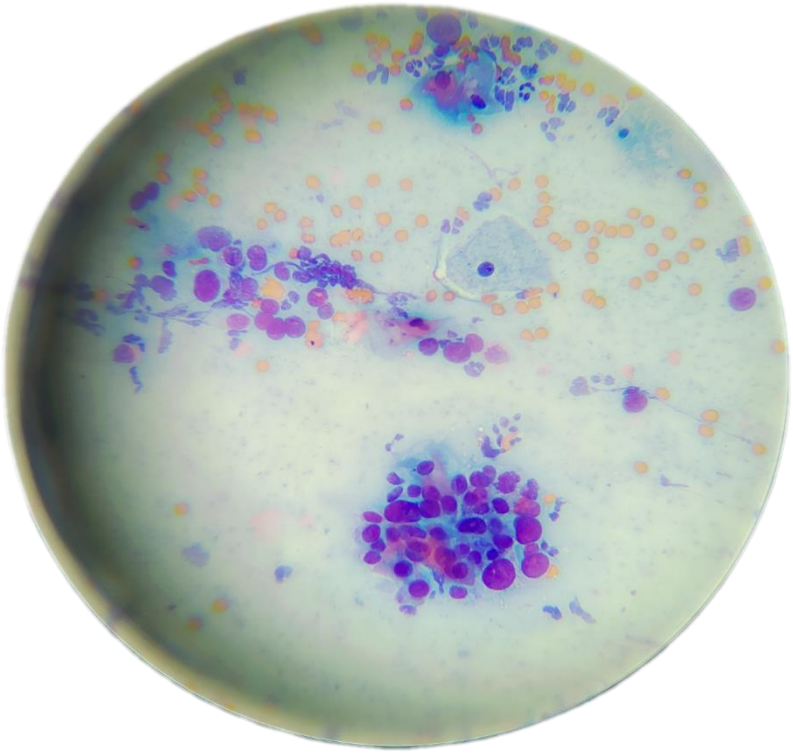


FIGURE.III.24 : lésion de haut grade (Grossissement x40)

Chapitre III : Résultats

CHAPITRE IV : DISCUSSION

Statistiques du cancer du col de l'utérus durant la période 2014-2021.

I- Répartition des cas du cancer selon l'âge :

Nous pouvons constater que sur les 153 cas l'âge des patients atteints de cancer varie de 20 ans à 95 ans. La tranche d'âge de 50 à 55 ans est la plus touchée avec 28 cas (soit 18,30%), celle de 20 à 25 ans est la moins touchée avec 2 cas seulement (soit 1,30%) alors qu'aucun cas n'a été constaté pour la tranche de 25 à 30 ans. **(Annexe11)**

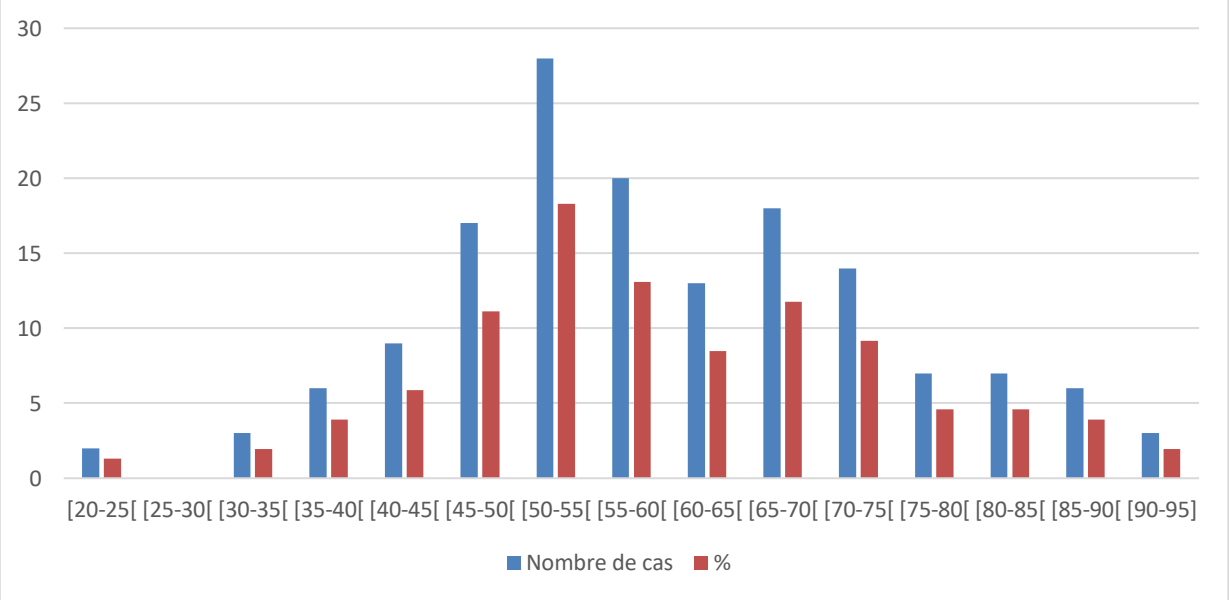


FIGURE IV.25 : Répartition graphique des cas de cancer selon l'âge dans la wilaya de Médéa pour la période 2014-2021 (original)

II- Répartition des cas selon la localisation tumorale (endocervicale ou exo-cervicale)

La localisation tumorale inconnue C53,9 est la plus élevée avec 138 cas sur un total de 153 cas soit 90,19% de tous les cas. Pour la localisation tumorale endocervicale C53,0 nous avons 6 cas soit 3,92% de tous les cas. Enfin pour la localisation tumorale exo-cervicale C 53,1 nous avons 9 cas soit 5,88%**(Annexe12)**

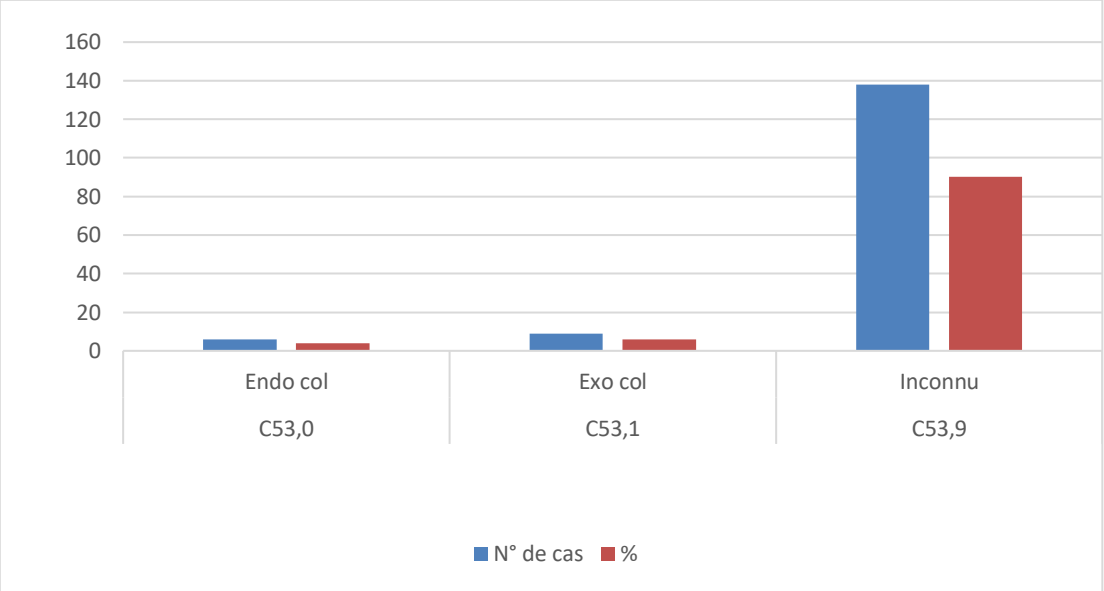


FIGURE IV.26: Répartition graphique des cas selon la localisation de la tumeur dans la wilaya de Médéa pour la période 2014-2014 (original)

III-Répartition graphique des cas selon type histologique :

En ce qui concerne le type adénomecarcinome, nous avons 15 cas sur les 153 cas représentant un pourcentage de 9,80%. Pour le type carcinome, il y a 18 cas pour un pourcentage de 11,76%. Pour les autres types, 120 cas sont concernés pour un pourcentage de 78,43%.

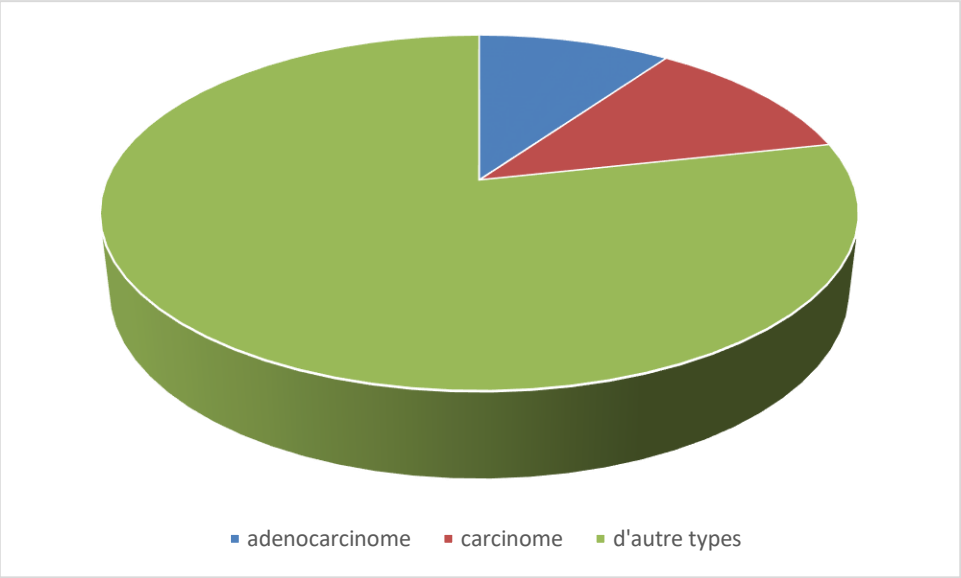


FIGURE IV.27 : Répartition graphique des cas selon le type histologique dans la wilaya de Médéa en 2014-2021(original).

IV- Répartition graphique des cas selon le degré de différenciation de la maladie :

Le degré de différenciation inconnu 9 est le plus élevé avec 89 cas (58,16%). Pour celui bien différencie 1 nous avons 32 cas (20,91%). Pour l'intermédiaire 2 il y a 23 cas (15,03%). Le cas de différenciation faiblement 3 concerne 6 cas (3,92%). Pour l'indifférencier 4, il y a 3 cas (1,96%) **(Annexe 14)**

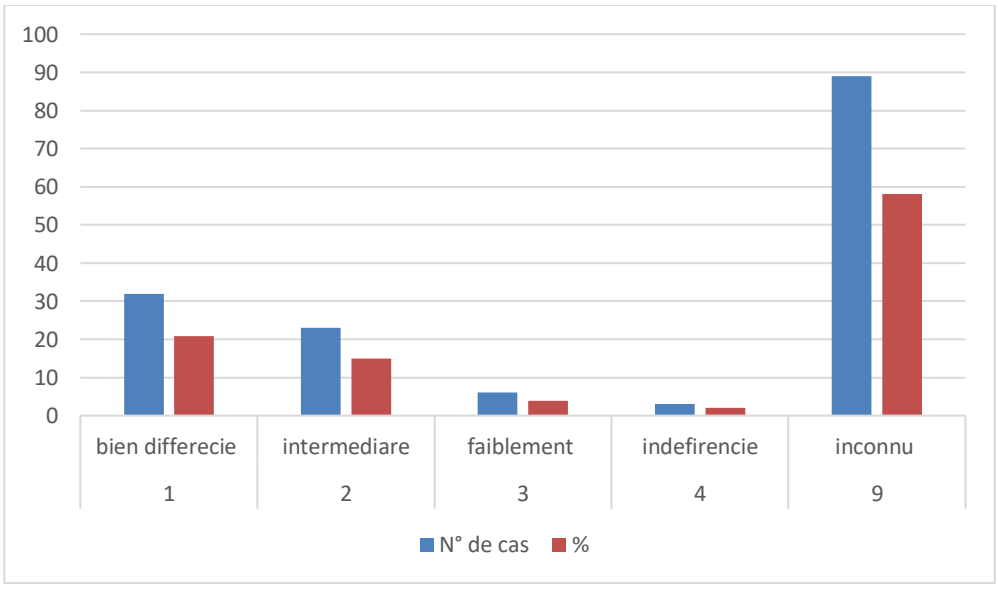


FIGURE IV.28 : Répartition graphique des cas selon le degré de différenciation de cancer du col de l'utérus dans la wilaya de Médéa 2014-2021(original).

V- Répartition graphique des cas selon la survie :

Pour les cas selon la survie 105 sont vivants (68,62%), 15 sont décédés (9,80%) alors que 33 cas (21,56%) sont déclarés inconnus **(annexe 15)**

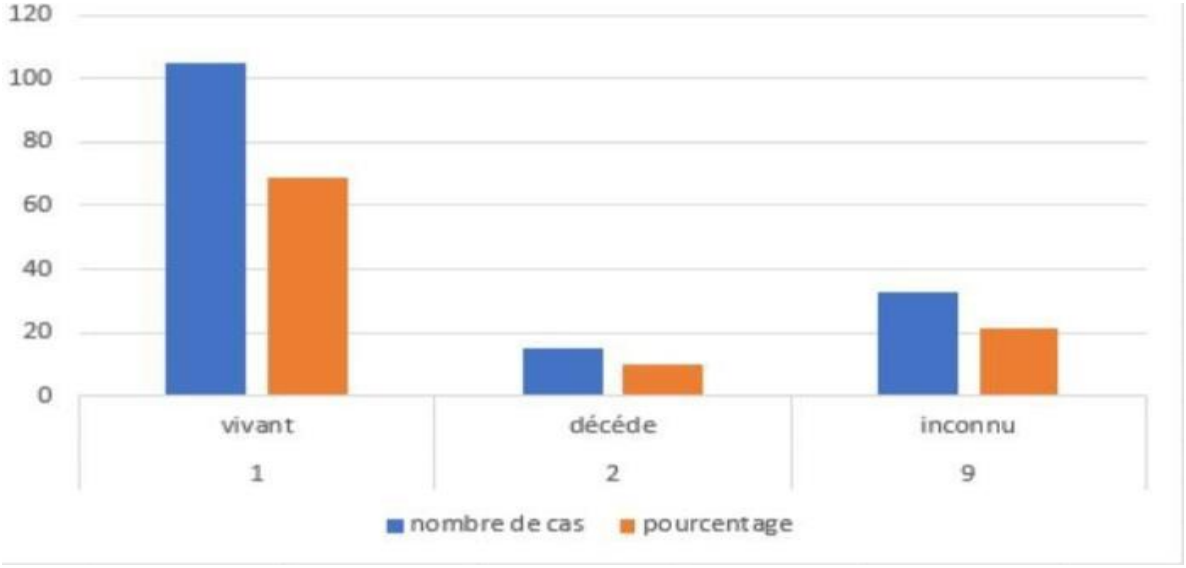


FIGURE IV.29 : Répartition graphique des cas selon la survie dans la wilaya de Médéa en 2014-2021(originale)

VI- Répartition graphique des cas selon le topographe :

La localisation Exo col 539 avec 147 cas (96,07%) est la plus concernée alors que pour la localisation endo col 530 nous avons 6 cas (3,92) **(annexe 16**)

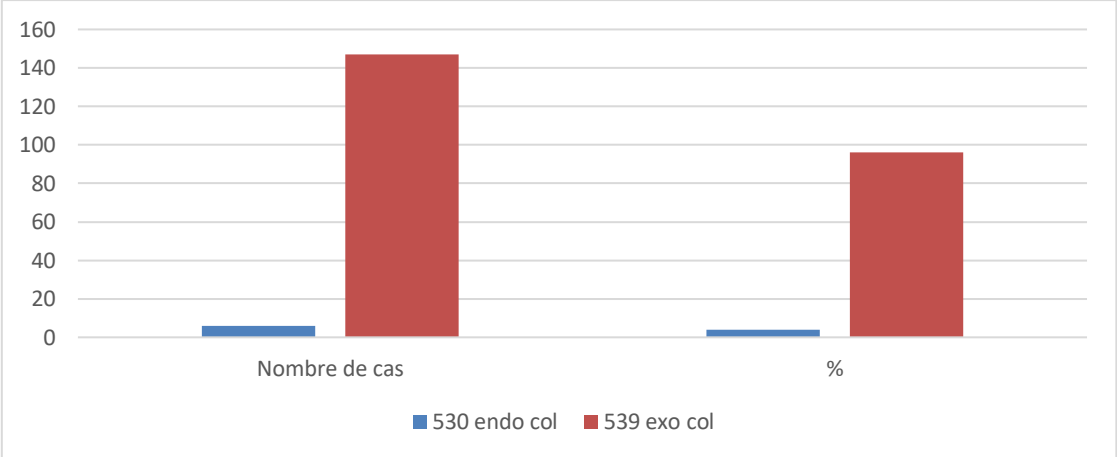


FIGURE IV.30 : Répartition graphique des cas selon le topographe dans la wilaya de Médéa en 2014-2021(original)

Chapitre IV : Discussion

Notre travail concerne un problème de santé majeur émanant de la pathologie cancéreuse notamment, les facteurs de risque liés au cancer du col de l 'utérus. A partir de l'étude bibliographique qui a été menée nous avons abouti aux résultats suivants :

Les infections par l'HPV sont reconnues parmi les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes qui sont généralement caractérisées par une croissance incontrôlée et lente pouvant potentiellement devenir une maladie grave et mortelle. Il existe aujourd'hui plus de 200 sortes d'HPV mais seuls certains de ces virus ont la capacité de déclencher le cancer du col de l'utérus.

Les différentes catégories sont liées aux cancers de col de l'utérus. Les virus HPV 6 et 11 sont liés aux lésions qui présentent un faible risque d'évolution vers le cancer. Le HPV 16, 18, 33 est lié à des lésions présentant un risque élevé d'évolution vers le cancer. On trouve de l'ADN de HPV dans 80 à 90 % des cas de cancer du col. On retrouve l'ADN des HPV 16 et 18 dans 90 % des lésions précancéreuses du col. Selon les spécialistes de l'OMS (juillet 1996), l'HPV est responsable de 90% des cas de cancer du col. Ce ne sont pas tous les types d'HPV qui sont liés à un risque élevé de cancer du col. Les HPV à risque élevé de cancer du col sont principalement les HPV 16 et 18. Les HPV qui ne sont pas oncogènes (6 et 11) sont responsables de condylomes. Ainsi, le HPV est principalement transmis par voie sexuelle chez les femmes et les hommes qui ont une activité sexuelle. La majorité des infections verticales peuvent se produire lors de l'accouchement par contact direct du fœtus avec des cellules maternelles infectées lors d'un accouchement vaginal ou lors d'une césarienne après une rupture précoce de la membrane. Il est également possible de transmettre l'infection in utero par l'infection ascendante à partir du tractus génital de la mère ou par le sperme infecté par le VPH présent dans le vagin après un rapport sexuel. La transmission verticale du HPV se produit après des micro-blessures de l'épiderme et des muqueuses, de la mère à l'enfant pendant l'accouchement, ainsi que par le canal de naissance infecté.

Les cancers du col de l'utérus se répartissent en trois catégories : les cancers épidermoïdes, qui représentent 80 à 90 % des lésions invasives, les adénocarcinomes, qui surviennent dans 10 à 15 % des cas et des tumeurs encore plus rares comme les sarcomes et les mélanomes. Il existe trois méthodes de dépistage pour prévenir le développement du cancer du col de l'utérus : les frottis vaginaux, la colposcopie et les biopsies Il existe trois traitements du cancer du col de l'utérus : la radiothérapie, la chimiothérapie et l'intervention chirurgicale (selon le diagnostic des médecins) sont pratiquées afin de prévenir le cancer du col de l'utérus. Pour arrêter le développement de la maladie, il est nécessaire d'être vacciné contre le papillomavirus humain et reposant sur la détection précoce des lésions bénignes ou

précancéreuses dont le traitement suppose éviter le développement d'un cancer. L'âge, le tabagisme, l'absence de dépistage, le comportement sexuel (c'est le facteur le plus crucial pour la croissance de cette tumeur) sont également des facteurs de risque qui contribuent à l'évolution de la maladie. Cependant, le HPV ne peut pas seul être responsable du processus de carcinogenèse. Plusieurs facteurs, comme le tabac, l'immunodépression et autres, jouent aussi un rôle. Il existe d'autres façons de contaminer (hygiène médiocre, sauna, piscine, hammam,) ; il semblerait que des consultations qui ne respectent pas les normes de stérilisation du matériel puissent être à l'origine de la "propagation" de cette infection.

Dans cette optique une étude épidémiologique a été menée auprès d'une population atteinte du cancer du col d'utérus dans la wilaya de Médéa durant la période 2014 jusqu'à 2021.

Cette étude vise à améliorer les connaissances sur le cancer du col de l'utérus dans la région de Médéa, en termes épidémiologiques descriptifs et analytiques notamment par l'étude des principaux facteurs associés à ce cancer. Les résultats ont permis de décrire la population des femmes atteintes par le cancer du col dans la région puis ont confirmé la contribution de plusieurs facteurs de risque responsables à la prévalence de cette maladie.

L'analyse de l'âge des patientes atteintes affirme que la prévalence du cancer du col d'utérus est plus fréquente chez les femmes sexuellement actives âgées entre 50 et 55 ans. C'est la tranche d'âge la plus touché avec 28 cas (18.30%). La tranche d'âge 25-25 ans est moins touché avec 2cas (1.30%) alors qu'aucun cas n'a été constaté pour la tranche 20 -30 ans

En conclusion, les femmes âgées qui sont actuellement en phase de transition vers la ménopause sont souvent associées à une augmentation du risque de carcinogenèse.

En comparant nos études avec les études menées par des étudiantes de l'université Ibn Khaldoun à Tiaret en 2017/2018 qui ont examiné la population des femmes atteintes de cancer du col dans la région de Tiaret et Tissemsilt, il a été confirmé la contribution de divers facteurs de risque à la prévalence de cette maladie.

L'insuffisance d'un registre local, régional ou national de recensement des patientes touchées par le cancer du col de l'utérus rend la compréhension et le contrôle de cette maladie très difficile. Nonobstant, les études épidémiologiques constituent un outil puissant et efficace lors de l'analyse des problèmes de santé des populations pour comprendre leurs fréquences, leurs distributions spatiotemporelles ainsi que les facteurs de risque qui les induisent et/ou les influencent. L'étiologie exacte du cancer du col est inconnue quoiqu'il existe un lien très fort entre ce cancer et les facteurs liés à la patiente atteinte ce qui tend à prouver que la cause principale que serait un agent infectieux transmis par voie sexuelle que les autres facteurs. Cette étude vise à améliorer les connaissances sur le cancer du col de

l'utérus dans la région de Tiaret et Tissemsilt en terme épidémiologique descriptive et analytique notamment par l'étude des principaux facteurs associés à ce cancer. Les résultats ont permis de décrire la population des femmes atteintes par le cancer du col dans la région puis ont confirmé la contribution de plusieurs facteurs de risque responsables à la prévalence de cette infection. L'analyse de l'âge des patientes atteintes affirme que la prévalence de l'infection à l'HPV est plus fréquente chez les femmes sexuellement actives âgées entre 25 et 55 ans. Selon l'étude de Boulanger et al. L'analyse des données montre que le cancer du col de l'utérus touche les femmes de la tranche d'âge de 25 à 30 ans et après l'âge de 50 ans et rare avant l'âge de 30 ans et après de 70 ans. **(Berkane et al., 2018).**

Le risque d'avoir un cancer du col d'utérus augmente en fonction du nombre de grossesses de la patiente. Plusieurs auteurs ont signalé la multiparité comme un facteur de risque potentiel du cancer du col de l'utérus Les résultats de huit études sur le cancer invasif du col utérin (Afrique, Asie, Amérique latine et l'Europe) semblent montrer que par rapport aux femmes qui n'ont jamais eu d'enfant, celles qui en ont eu trois ou quatre ont 2.6 fois plus de risque de contracter un cancer du' col utérin. De plus, celles qui en ont eu sept ou plus avaient 3.8 fois plus de risque (Muñoz et al. 2002). D'autres études corroborent également cette relation établie entre le nombre d'enfants et le cancer du col utérin (Brinton et al. 1989) et confirment en outre que la multiparité constitue un grand facteur de risque dans la genèse du cancer cervical comme l'atteste une étude indonésienne qui trouve 74/209 cas de carcinomes invasifs chez les multipares**.(Berkane et al., 2018)**

Ensuite en comparant nos études avec les études menées par des étudiantes de l'université de Constantine nous constatons que les personnes âgées de 60 à 69 ans dans la wilaya de Constantine sont les personnes les plus touchées par le cancer de l'utérus ce qui constitue un pourcentage de 33,3% sur un total de 81 cas. En deuxième position, nous trouvons les personnes âgées de 50 à 59 ans avec un pourcentage de 24,7%. Les personnes les moins touchées sont les personnes âgées de 80 à 89 ans et celles âgées de 30 à 39 ans avec des pourcentages de 4,9% et 3,7% respectivement.

Dans la wilaya de Tizi-Ouzou, la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 50 et 59ans, avec une fréquence de 30,68% (27/88cas); suivie de la tranche d'âge 60 et 69 ans qui représente 25% (22/88cas). Les tranches d'âge 30-39 ans ,80-89 ans, représentent le pourcentage le plus faible 5,68% (10/88 cas).

Dans notre étude pour le type histologique l'adénomecarcinome représente 9,80% des cas concernés alors que le carcinome représente 11,76%.

Pour Constantine l'adénomecarcinome concerne 10% tandis que le carcinome concerne 90% des cas étudiés.

Pour la wilaya de Tizi-ouzou, l'adénomecarcinome représente 5,68% alors que le carcinome représente un fort pourcentage de 94,32%.

CONCLUSION

Conclusion

Conclusion et perspectives

Le cancer du col de l'utérus est une tumeur maligne développée à partir des cellules superficielles du col (85 % des cancers sont des carcinomes épidermoïdes et 15 % des adénocarcinomes). Le facteur de risque principal est la présence prolongée du papillomavirus (HPV) au niveau du col utérin.

Le cancer du col de l'utérus est soigné par une équipe médicale pluridisciplinaire. Adapté à chaque cas le traitement repose sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en association, selon le type de la tumeur et son stade de développement en cas de vie sexuelle active pour éviter la contamination par HPV il faut, il est recommandé d'utiliser un condom.

D'autres mesures de protection, telles que la digue dentaire sont utilisées afin de prévenir le VPH.

Il est possible de diminuer le risque d'infection au VPH en utilisant un condom ou d'autres barrières avant tout contact et d'autres méthodes pour éviter la contamination par HPV ou Les lésion précancéreuses comme éviter les piscines les saunas. Il faut aussi toujours garder les sous-vêtements et la région génital propres.

Grace à cette étude épidémiologiques nous avons réalisé que le cancer de col de l'utérus c'est un cancer non mortel ; puisqu'il met 7ans à se développer et que la patient a une chance de survivre

Enfin comme un conseil il faut que les femmes de faire un frottis une fois tous les 3 ans pour les femmes de 21 à 29 ans, Il est recommandé de réaliser un frottis et un test HPV combinés tous les 5 ans chez les femmes âgées de 30 à 65 ans. C'est le dépistage pour prévenir le cancer du col de l'utérus.

Conclusion

ANNEXES

Annexe 1 : matériel de **Frottis cervico vaginal**



Annexe 2 : Déshydratation



Annexe 3 : Appareil de paraffinage

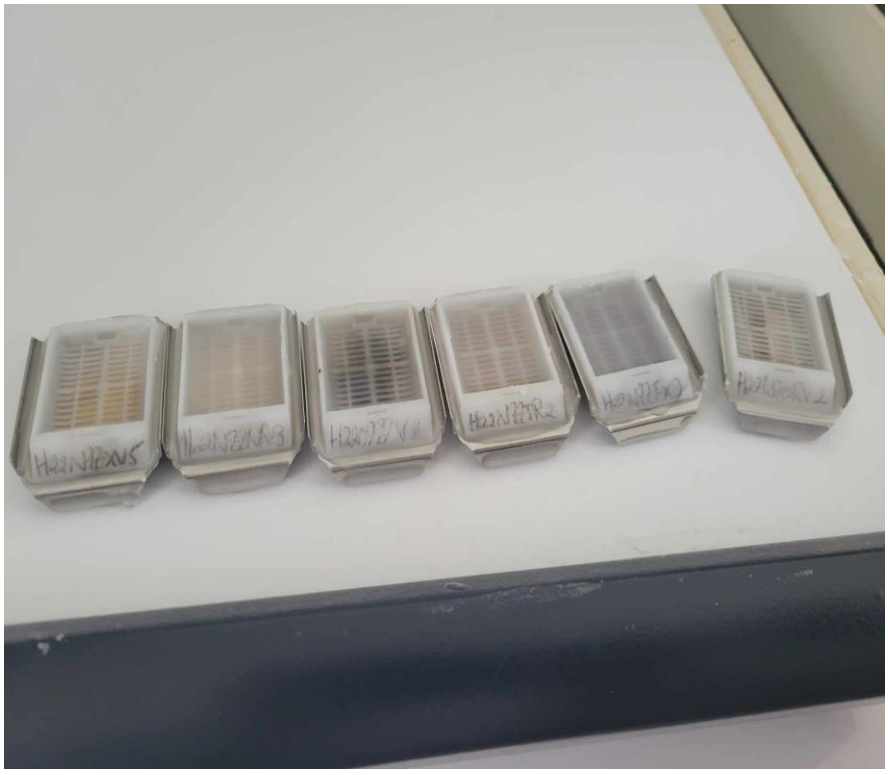


Annexe 4 : Appareil d'inclusion

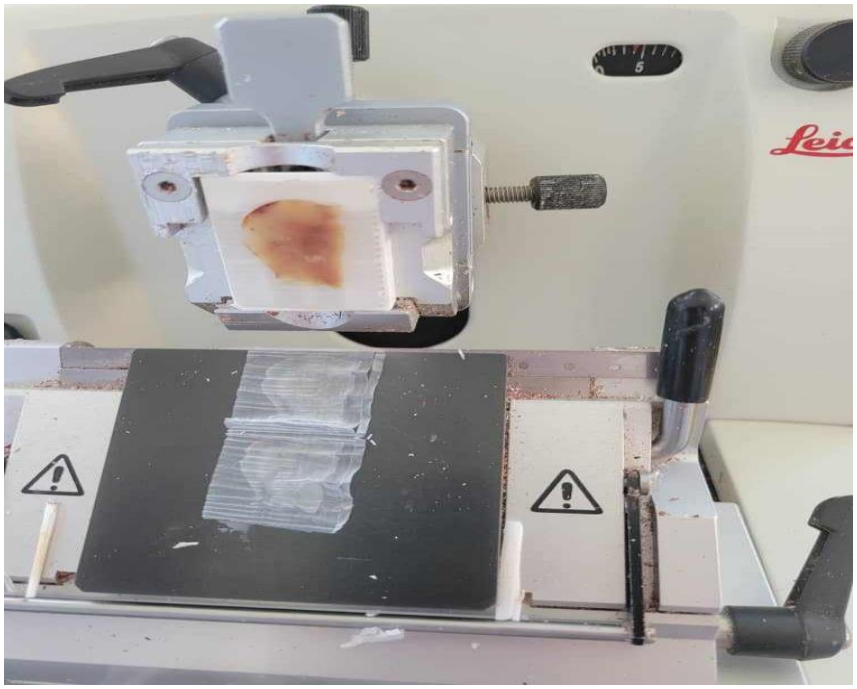




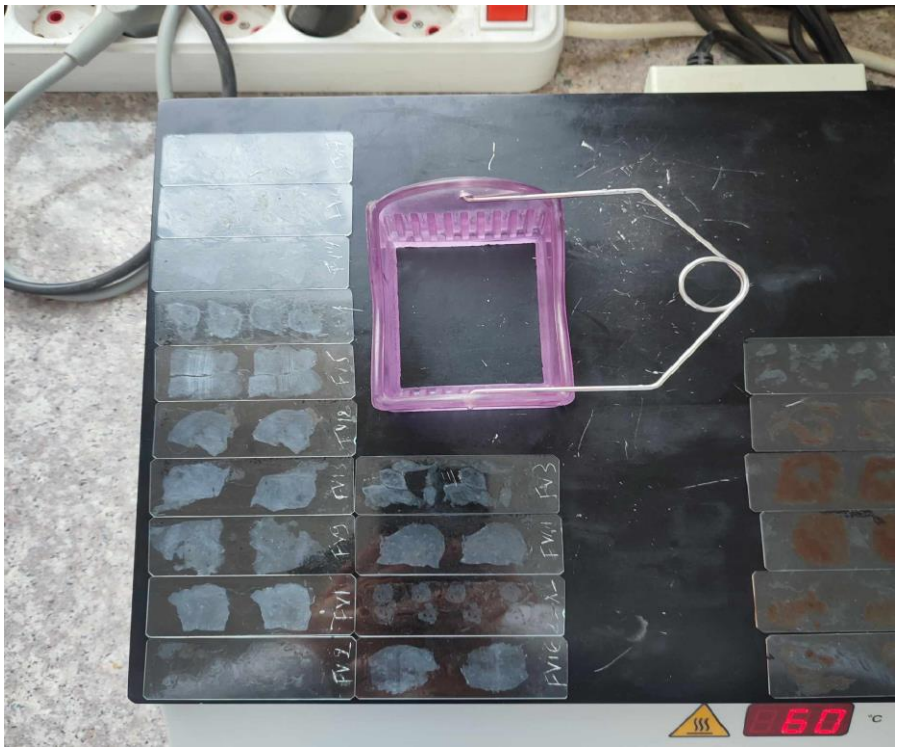
Annexe 5 : refroidissement



Annexe 6 : le microtome



Annexe 7 : Plaque chauffante

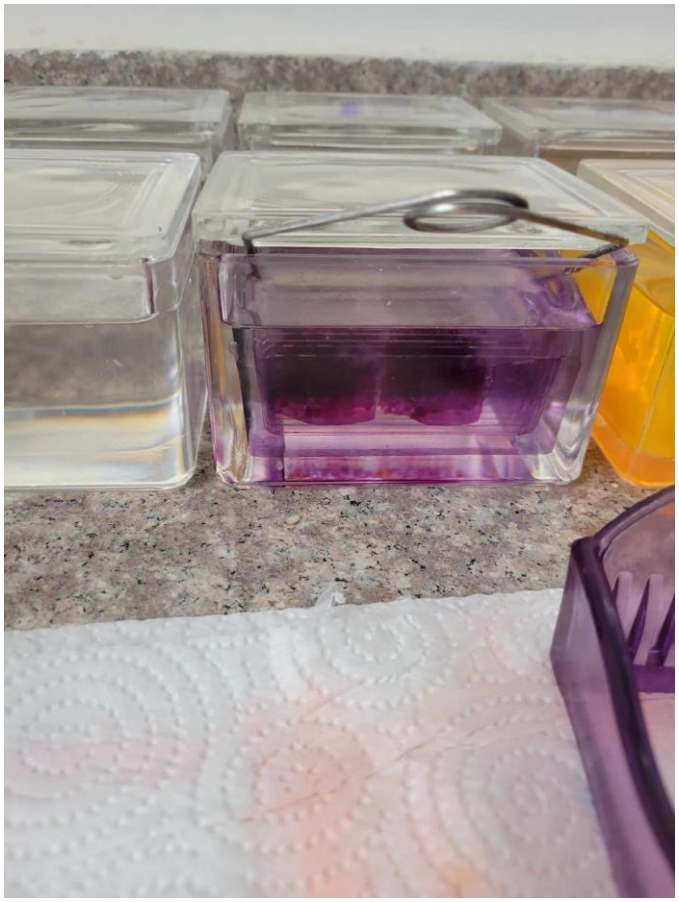


Annexe 8 : Appareil du tuve

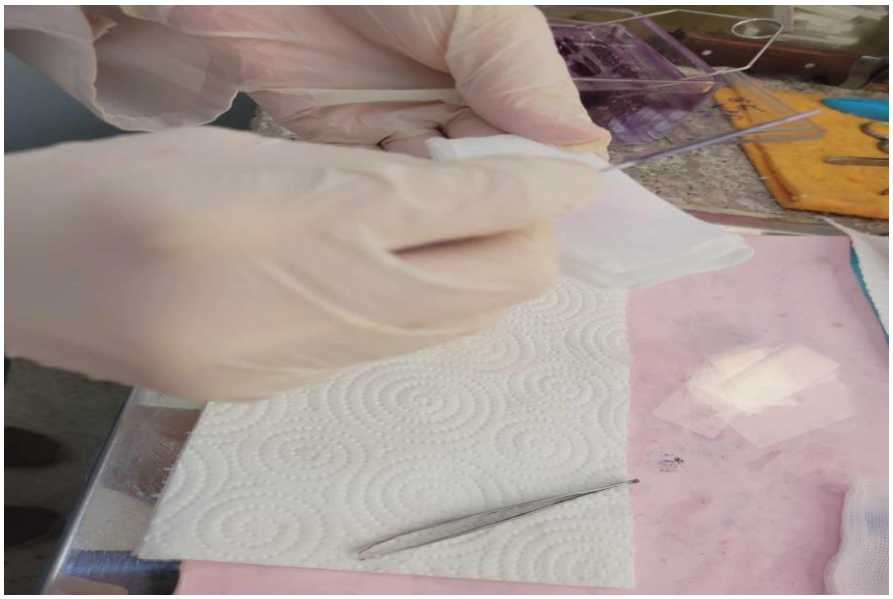


Annexe 9 : coloration





Annexe 10 : Montage



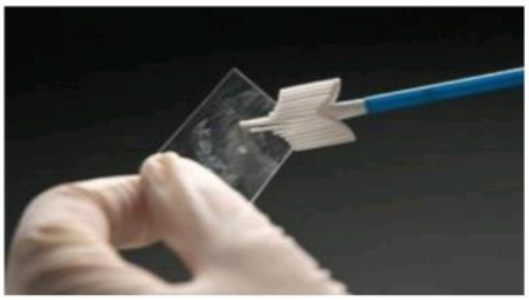
Annexe 11 : technique de **Frottis cervico vaginal**







Réalisation d'un frottis cervico - utérin.





A : technique conventionnelle
Etalement sur lame

B : technique en couche mince
fixation dans un milieu liquide

Annexe 12 : Répartition des cas selon l'âge :

Intervalles	Nombre de cas	%
[20-25[	2	1,30718954
[25-30[	0	0
[30-35[	3	1,96078431
[35-40[	6	3,92156863
[40-45[	9	5,88235294
[45-50[	17	11,1111111
[50-55[	28	18,3006536
[55-60[	20	13,0718954
[60-65[	13	8,49673203
[65-70[	18	11,7647059
[70-75[	14	9,1503268
[75-80[	7	4,5751634
[80-85[	7	4,5751634
[85-90[	6	3,92156863
[90-95]	3	1,96078431
∑	153	100

Annexe 13 : Répartition des cas selon la localisation tumorale (endocervical ou exo cervicale)

Code	Localisation	N° de cas	%
C53,0	Endo col	6	3,92156863
C53,1	Exo col	9	5,88235294
C53,9	Inconnu	138	90,1960784
∑		153	100

Annexe 134: Répartition graphique des cas selon le type histologique :

	N° de cas	Pourcentage
Adénocarcinome	15	9,80392157
Carcinome	18	11,7647059
Autre types	120	78,4313725
∑	153	

Annexe 15 : Répartition graphique des cas selon le degré de différenciation de la maladie :

Code	**Décodage**	**Nombre de cas**	**%**
1	Bien différencié	32	20,9150327
2	Intermédiaire	23	15,0326797
3	Faiblement	6	3,92156863
4	Indifférencié	3	1,96078431
9	Inconnu	89	58,1699346
∑		153	100

Annexe 16 : Répartition graphique des cas selon la survie :

Code	**Décodage**	**Nombre de cas**	**%**
1	Vivant	105	68,627451
2	Décédé	15	9,80392157
9	Inconnu	33	21,5686275
		153	100

Annexe 16: Répa7tition selon le topographe **:**

Code	**Localisation**	**Nombre de cas**	**%**
530	Endo col	6	3,92156863
539	Exo col	147	96,0784314
		153	100

REFERENCES

Références

- **Aubin et al., 2007** : Infection à Papillomavirus humains, auteurs : Aubin. F, Pretet J.-L., Mougin C., Riethmuller D. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie page 94-99 (https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0151963807890053)

-B-

- **BOUHADEF, F. ASSELAH, A. BOUDRICHE 2005** Avec la collaboration de pathologistes et cytologistes cytopathologie de dépistage des précurseur et du cancer du col de l'utérus
- **Burd, 2003:** Human Papillomavirus and Cervical Cancer, Burd, Eileen M. Clinical Microbiology Reviews pages 1-17 , https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC145302/)

- **Baldauf.** Cancer du col de l'utèrus. Polycopie : module10- Cancérologie clinique onco-hematologie, faculté de médecine de Strasbourg,2006,p180-190
- **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.
- **BENCHIMOL 2015 :** Cancer du col utérin - Docteur Benchimol : Gynécologue-obstétricien à Paris, France https://www.docteur-benchimol.com/cancer-du-col-uterin.html
- **Bouassa MRS., Prazuck, Lethu T. Meye JF, Belec L. 2017.** Cancer du col de l'utérus en Afrique subsaharienne : une maladie associée aux papillomavirus humains oncogènes, émergente et évitable. Médecine et Santé Tropicales
- **Broutet N., O'neal Eckert L., Ullrich A., Bloem P. 2017.** La lutte contre le cancer
- **Boublenza** Analyse des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus dans une région de l'ouest Algérien entre 2007 et 2011

-C-

- **Christensen, 2016:** HPV disease transmission protection and control, Auteurs : Christensen, Neil D. Microbial Cell. pages 476-490 (https://microbialcell.com/researcharticles/hpv-disease-transmission-protection-and-

control/,https://microbialcell.com/researcharticles/hpv-disease-transmission-protection-and-control/)

- **Coullin 2004**F .les cancers du l'appareil génital féminin. Mécanisme de cancérologie, 29,p123-130
- **Castellsagué X., Sanjosé S., Aguado T., Louie KS., Bruni L., Muñoz J., Diaz M., Irwin K., Gacic M., Beauvais O., Albero G., Ferrer F., Byrne S., Bosch FX**. **2007.** HPV and cervical cancer in the world. The Official Journal of the International Society for Vaccines.

-E-

- **Elit, L. Jimenez, W. McAlpine, J et *al*. (2011).** Prévention du cancer du col utérin au sein de milieux ne disposant que de faibles ressources. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction ,33(3) ,p 281

-F-

- **Forum, 2019:** Vaccination anti-HPV: mise à jour 2019 pour la consultation Forum (https://smf.swisshealthweb.ch/fr/article/doi/fms.2019.08064/)

-K-

- **Kurita et Al 2019 :** Kurita Takachi; Shun-IchiChitose; kiminori Sato; HirohitoUmeno. pathological mechanisme of laryngeal papillomatosis based on laryngeal epithelial characteristic: pathological mechanisme of laryngeal papillomatosis
- **KAMISSOKO Mady Joseph M. (2018)** Cancer du col de l'utérus à Bamako : à propos d'un suivi de 37 cas

-L-

- **Liu 2017 :** Merck's Gardasil 9 offers at least 6 years of cancer protection, data show | Fierce Pharma Merck's Gardasil 9 has come to dominate the HPV vaccine market, and a new, large-scale, phase 3

-M-

- **Morshed et al., 2014:** Human Papillomavirus (HPV) – Structure, epidemiology and pathogenesis , Morshed Kamal Polz-Gruszka Dorota Szymański Marcin Polz-Dacewicz Małgorzata

- **Morice 2005** P,Castaigne D, Dauplatj.Cancer du colutérin.Bio hum, Masson, ,p 5.
- **Mougin, C., Humbey, O., Gay, C., et Riethmuller, D. (2000).** Papilloma virus humain, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction ,2
- **Monie 2008 :** Cervarix™: a vaccine for the prevention of HPV 16, 18-associated cervical cancer Cervical cancer is the second leading cause of cancer deaths in women worldwide, with HPV infection being a necessary cause. Prophylactic vaccination is an attractive strategy to prevent cervical cancer. Cervarix™, a preventive HPV vaccine approved in Europe and Australia, protects women against precursor lesions caused by HPV16 and HPV18. Future HPV vaccine development directions are discussed

-S-

- **sarah,2020 :** Sarah ,Découvrez une exploration détaillée de l'appareil génital féminin, de la vulve à l'utérus. Comprenez le rôle crucial de chaque organe. (https://miu-cup.com/blog/la-miunute-info/anatomie/appareil-genital-feminin/
- **Société Canadienne du Cancer, 2007** : Les symptômes du cancer du col de l'utérus comportent des pertes ou des saignements vaginaux anormaux. Renseignez-vous sur les symptômes.https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/cervical/signs-and-symptoms
- **Steven.s 2002** A, Lowe James.cancer du col de l'utérin. Histologie humaine.2eed Paris, Franc, 2, p 327-350
- **Siegel L., Miller D. 2016**. Cancer statistics. cancer j clin. 66(7): 23- 24.
  Sebban, 2022 : Cancer du col de l'utérus de stade 1 - Définition, traitements et survie, Sebban https://www.docteur-eric- sebban.fr/cancer-col-uterin/traitement-cancer-col-uterin/traitement-stade-1

-T-

- **Trottier et al., 2016) :** Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study, Trottier Helen Mayrand Marie-Hélène Coutlée François Monnier

Patricia Laporte Louise Niyibizi Joseph Carceller Ana-Maria Fraser William D. Brassard Paul Lacroix Jacques Francoeur Diane Bédard Marie-Josée Girard Isabelle Audibert François Research (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S240585211630026)

-Y-

- **young et al .2008: Young b Stevens**Atlas d'histologie fontionnelle de weater (2 emeédution

- **Yéhouda, 2017 :** Virus HPV 16 et HPV 18 Yéhouda Dr Benchimol Doctinet - Plateforme de téléconsultation (https://www.doctinet.fr/virus-hpv-16-et-hpv-18/)