REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de Master

En BIOLOGIE

Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Par :

Mlle **MECENE Ferial**

Mlle **STAMBOULI Radjaa**

Mlle **TALBI Amina**

Thème :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU CANCER DU COL DANS LAWILAYADE MEDEA

Programmée pour juin 2021 devant le jury composé de :

- SALHI Omar	Université de Blida	Président
- BENHAFRI Nadir	Université de Médéa	Examinateur
- BACHEN Mohamed Sadek	Université de Médéa	Encadreur

Année Universitaire 2020-2021

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions DIEU tout puissant, de nous avoir donné la force et la patience de pouvoir mener ce travail à terme.

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

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

On tient tout particulièrement à remercier Monsieur ***BACHENE Mohamed Sadek,*** *notre encadreur, qui nous a fait l'honneur d'encadrer notre travail, qu'il veuille bien accepter l'expression de notre respect et de notre reconnaissance les plus sincères.*

A Monsieur le Docteur BENHAFRI Nadir , SALHI Omar *qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse, qu'ils veuillent bien accepter nos remerciements les plus sincères.*

Avant de commencer la présentation de ce travail, on profite de l'occasion pour remercier docteur ***ISIEKHEN Mammar*** *chef de bloc CAC de Blida , docteur* ***MOKHTARI*** *de service de prévention à l'hôpital de Médéa et toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet de fin d'étude.*

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

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

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

Dédicace

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

A MES SŒURS, WASSILA, HAYET , LAMIA,SAMIHA ET MAROUA

Merci pour votre bonne humeur et la tendresse que vous m'apportez chaque jour.

A MON MARI AYOUB *Pour l'amour et l'affection qui nous unissent. Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu. Je te dédie ce travail avec mes vœux de réussite, de prospérité et de bonheur. Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre attachement mutuel, et d'exaucer tous nos rêves*

A TOUTE MA FAMILLE

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A MES TRINOMS RADJAA et AMINA *Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. JE T'AIME*

A mes chères amies GHIZLEN , NAIMA , ZAHRA , IMAN , SIHEM , WISSEM , LINDA *En souvenir des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.*

A tous les étudiants de la promotion de master II biologie et pathologie cellulaire .

A tous ceux qui me sont chers

FERIA …

Dédicace

A MON TRES CHER PERE « STAMBOULI Mokhtar « *De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. En témoignage de brut d' années de sacrifices, de sollicitudes, d' encouragement et de prières. Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur*

A MA TRES CHERE MERE *Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.*

A MON FRERE MOHAMED *Je ne saurai traduire sur du papier l'affection que j'ai pour Toi, je n'oublierai jamais ces merveilleux moments passés ensemble Intelligent que tu es, j'implore Allah de te réserver un avenir meilleur*

A Mes Petites Sœurs MANAR et BARAA *te protéger, garder et renforcer notre fraternité. Je te souhaite tout le bonheur du monde*

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PARENTS PATERNEL *Que vous reposiez dans le paradis du seigneur. ."ALLAH YARHAMHOUM"*

A MES très CHERES PARENTS MATERNEL *Je vous dédie cette thèse pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour inconditionnel. Merci pour tout et que Dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous.. « Baraka Allah Fikoum »*

A mes oncles et mes tantes STAMBOULI et BENGHERBIA.

A MA TANTE MERIEM , *Je ne trouverai jamais l'expression forte pour vous exprimer mon affection. Trouvez ici l'assurance de mon profond respect et de mon fidèle attachement.*

A MON AMI, *merci de m' accepter comme je suis , pour ta compréhension et pour ta compassion .*

A MES COUSINES, SARAH, FATIME ZAHRA, SELMA, FERDAOUS, SARAH , MARIA *, Que dieu vous bénisses et vous accordes longue vie pleine de joie et de réussite.*

A MES TRINOMS FERIAL et AMINA *merci de m' accepter comme je suis , pour ta compréhension et pour ta compassion , merci pour tes compliments . je t'aime !*

A tous les étudiants de la promotion de master II biologie et pathologie cellulaire .

Et enfin , je dédie ce travail à toute personne chère de mon cœur

RADJAA …

Dédicace

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tous simplement que : Je dédie cette thèse de master à :

A Ma tendre Mère *: Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

A Mon très cher Père Rachid : *Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.*

A mon très cher mari Youcef : *Tes sacrifices, ton soutien moral m'ont permis de réussir mes études. Ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

A mes très chère amis : Radjaa ; Ferial

Au nom de l'amitié qui nous réunit et au nom de nos souvenirs inoubliables merci énormément pour votre soutien plus que précieux, merci pour votre grand cœur, toutes Vos qualités qui seraient trop longue à énumérer, ma vie ne serait pas aussi magique sans votre présence et votre amour

Je vous aime de tout mon cœur

A tous les membres de ma promotion.
A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.
A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer

Amina …

TABLE DES MATIERES

Glossaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

Introduction

Chapitre I : Bases anatomiques et histologiques

I.1. L'appareil génital de la femme…….....……...04.

I.2. Anatomie du col de l'utérus…….....……...04

I.3. Histologie du col utérin…….....……...06

I.4. cytologie du col de utérus…….....……10

Chapitre II : Pathogénie du cancer du col

II.1. Définition du cancer du col de l'utérus……...17

II.2. Facteurs de risques……...18

2.1. Facteurs principales……...18

2.2. D'autres facteurs……...18

II.3. Les papillomavirus humains HPV ……..…….22

3.1. Le génome du HPV ……..……22

3.2. Tropisme de HPV…….....25

3.3. Cycle de réplication viral de HPV ……..…….26

3.4. . La progression vers une lésion précancéreuse…….28

3.5. Échappement des HPVs au système immunitaire…….31

Chapitre III : Epidémiologie

III .1. Situation mondiale……..33

III .2. Situation algérienne…….34

III.3. Moyens de diagnostiques du cancer du col de l'utérus……....35

3.1. Frottis cervico vaginal……35

3.2. Coloscopie…….....36

3.3. Biopsie……..36

III.4. Traitement du cancer du col de l'utérus……..37

4.1. La Chirurgie……...37

4.2. La radiothérapie…….37

4.3. La chimiothérapie……..38

partie pratique

IV.1. Matériels et méthodes ……40

1.1. Matériels ……..…….41

1.2. Méthodes ……..42

IV.2. Résultats et discussion ……..……..44

2.1. Résultats ……44

2.2. Discussion …….51

Conclusion ……..55

Références

Annex

Glossaire

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

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

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée : cellules malpighiennes anormales de signification incertaine, dont les modifications cytologiques.

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

Carcinome in situ : stade pré invasif du cancer, affectant toute l'épaisseur de la couche épithéliale qui tapisse ou recouvre un organe (ici, le col de l'utérus), mais sans infiltrer la membrane basale. Dépistage : consiste à recherche une ou plusieurs maladies ou anomalies dites a risques.

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

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

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

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

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

Ménarche : c'est la période des première menstruations (l'ovulation pour la première fois).
Métrorragies: c'est le maitre symptôme du cancer du col utérin. Typiquement c'est une perte de sang rouge vif, indolore, en dehors des règles, pas très abondante et dont le caractère pathognomique, est d'être provoqué.

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

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

Proteasome : Le proteasome est la machinerie de dégradation des protéines cytosoliques. Suggèrent la présence d'une lésion intra-épithéliale malpighienne.

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

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

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

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

Liste des abréviations

ADN Acide Désoxyribo-Nucléique

AGC Atypical Glandular Cells

AL anesthésie locale

ARN Acide ribonucléique

ASC-US Atypical Squamous Cell of Unknowned Significance

CCU cancer col utérin

CMH Complex Majeure d'Histocompatibilité

E6

FCU frottis cervico utérin

FCV Frottis Cervico-Vaginal

G1 Céphalosporines de 1ère génération

HPV Humain papillomavirus

HLA Humain Leucocyte Antigène

HSIL lésions intra épithéliales squameuses de haut grade

JPC Jonction Pavimento-Cylindrique

LCR Long Control Region

LSIL lésions dysplasiques légères

NK naturel killer

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PML progressive multifocal leuco-encéphalopathie

SIV septum inter ventriculaire

TCR récepteur d'antigènes de lymphocyte T

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste de figures

- **Fig1.**coupe frontale de l'appareil génitale féminin ……..……..…04
- **Fig2.**Coupe sagital de l'appareil génitale féminin ……...……06
- **Figure 3 :**Epithélium pavimenteux stratifié ……..…….09
- **Figure 4 :**Epithélium cylindrique …….…….09
- **Figure 5 :** Jonction pavimento-cylindrique ……09
- **Figure 6** : les différents localisation de la **GPC** au cours de la vie de la femme ……10
- **Figure 7 :** cellules parabasale……...……11
- **Figure 8 :** Cellule intermédiaires et superficiels…….....12
- **Figure 9 :** Cellules endocervical. ……13
- **Figure 10 :** polynucléaires neutrophiles –coloration de papinicolauo(obj 10)……13
- **Figure 11 :** Hématies ; coloration de papanicolauo (obj .20x)…….14
- **Figure 12 :** cellules naviculaire……15
- **Figure 13 :**la Structure de la capside des papillomavirus…….22
- **Figure 14 :** le génome du papillomavirus humain sur l'exemple de l'ADN circulaire double brin……..25
- **Figure 15 :** Schéma simplifié de la carcinogénèse induite par les papillomavirus de haut risque Source……30
- **Figure 16 :** Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus standardisée sur l'âge….34
- **Figure17 :** Incidence total des cancers chez la femme……35
- **Figure18 :** les matériels utilisés dans le frottis cervico vaginale……..41
- **Figure 19:** Réalisation d'un frottis cervico-utérin……43
- **Figure 20 :** a et b : techniques de FCU……43
- **Figure 21 :** La distribution de notre population d'étude selon les tranches d'âge…….45
- **Figure 22 :** La distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage…….46
- **Figure 23 :** distribution de notre population d'étude selon Incidence…….47
- **Figure 24 :** La distribution de notre population d'étude selon type histologique……..48
- **Figure 25 :** La distribution de notre population d'étude selon statut hormonal…….48
- **Figure 26 :** Distribution de notre population selon la mairie…….50
- **Figure 27 :** pourcentage de tous les décèdé ,vivant , inconnu par cancer col en tirésen de 2010 à 2020……50

Liste des tableaux

Tableau 01 : Classification clinique des cancers du col utérin ……...17

Tableau02 :Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus ……23

Tableau 3 : La distribution de notre population d'étude selon les tranches d'âges……44

Tableau 4 : La distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage……46

Tableau 5 : La distribution de notre population d'étude selon Incidence……47

Tableau 6: Distribution de notre population selon la municipalité d'origine……..49

Tableau 7 : Variation de l'incidence du cancer du col utérin en fonction de l'âge ……51

Résumé :

Les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont reconnues parmi les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes. Tandis que la plupart des infections à HPV sont inapparentes et transitoires, une infection génitale persistante par certains génotypes viraux peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus. Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique mondial. Il entraîne une morbidité et une mortalité importantes, avec plus de 2 920 nouveaux cas et plus de 1 100 décès par an dans le monde en 2018.

Dans notre travail de recherche, nous avons effectué une enquête épidémiologique rétrospective ayant portée sur 163 patientes atteintes d'un cancer du col utérin, prises en charge au niveau du service d'Oncologie du BOUDIAFE Mohamed Médéa et ce entre 2010 à 2020.

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

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

Abstract:

Human papillomavirus (HPV) infections are recognized among the most common sexually transmitted infections. While most HPV infections are unfit and transient, a persistent genital infection by certain viral genotypes can lead to the development of cervical cancer. Cervical cancer is a global public health problem. It causes significant morbidity and mortality, with more than 2,920 new cases and more than 1,100 deaths per year worldwide in 2018.

In our research, we carried out a retrospective epidemiological survey involving 163 patients with cervical cancer, managed at the Oncology department of BOUDIAFE Mohamed Medea between 2010 and 2020.

The results of our study confirm the role of several risk factors such as the age of early marriage, multiparty, age of marriage, hormonal status in the development of this pathology. However, these findings need to be complemented by other safe studies from larger cohorts and incorporating other parameters.

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

ملخص:

تعتبر الاصابات بفيروس الورم الحليمي البشري من بين الاكثر شيوعا الاصابات التي تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي ,

وفي حين أن معظم عدوى فيروس الورم الحليمي البشري غير صالحة وعابرة ، فإن استمرار عدوى الأعضاء التناسلية إن سرطان عنق الرحم مشكلة صحية .بواسطة نماذج جينية فيروسية معينة يمكن أن يؤدي إلى تطور سرطان عنق الرحم وهو يسبب اعتلالا ووفيات كبيرة، مع أكثر من 2 920 حالة جديدة وأكثر من 1 100 حالة وفاة سنويا في .عامة عالمية جميع أنحاء العالم في 2018

وفي بحثنا ، أجرينا دراسة استقصائية عن الأوبئة بأثر رجعي شملت 163 مريضا مصابا بسرطان عنق الرحم , تمت ادارتها في قسم الاورام بمستشفى بوضياف محمد المدية بين عام 2010 الى 2020

تؤكد نتائج دراستنا دور العديد من عوامل الخطر مثل سن الزواج المبكر ، والتعدد ، وسن الزواج ، والحالة الهرمونية في تطور هذه الحالة المرضية. ومع ذلك ، يجب استكمال هذه النتائج بدراسات أخرى أجريت على مجموعات أكبر

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

Introduction

Introduction :

Le cancer du col de l'utérus (CCU) Selon Santé publique touché 2 920 nouvelles femmes en 2018 Et près de 1 100 en sont décédées. Le cancer du col de l'utérus représente la 12eme cause de mortalité Chez la femme**(GLOBOCAN 2019).**

Selon le dernier bulletin épidémiologique publié en septembre 2019 par Santé publique, 40% des cas sont diagnostiqués chez des femmes de moins de 50 ans, l'âge médian étant à 53 ans et l'incidence la plus élevée est observée chez les femmes de 45 à 49 ans. Ce cancer cause 1 100 décès par ans (**Vonsky et al 2019**).

Le cancer du col de l'utérus est à la fois le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier chez la femme africaine. En Afrique subsaharienne, l'incidence annuelle de ce cancer est évaluée à 31 cas pour 100 000 femmes en taux d'incidence standardisé sur l'âge. Il existe des disparités régionales, mais cinq des sept pays les plus affectés au monde se trouvent en Afrique australe et orientale **. (Walraven G 2006)**En comparaison, cette incidence est de sept à huit femmes pour 100 000 dans les pays développés.**(Monsonego J 2006) ,(Centre international de lyon 2005) , (Cox JT 2002)**

En effet, il a été établi que le cancer du col utérin est un néoplasme viro-induit, et que l'agent causal est dans 99 % des cas le virus du papillome humain (HPV). Ce qui a valu à un des pionniers de ces travaux, l'Allemand **Harald Zur Hausen**, le prix Nobel de médecine 2008 en partage avec les Français, découvreurs du virus du sida, Luc Montagnier et Françoise Barré Senoussi **(zur Hausen H 2009).**

Cependant, la seule présence du HPV n'explique pas tout le mécanisme oncogénétique. Bien qu'elle soit indispensable, elle n'est pas suffisante. Des facteurs génétiques (types HLA), immunologiques et hormonaux interviennent pour faciliter ou inhiber l'installation et la colonisation du col par les papillomavirus. Des comportements individuels comme le tabagisme, la précocité des rapports sexuels, la multiplicité des partenaires et des grossesses majorent les risques de cancer du col de l'utérus (**Centre international de Lyon 2005)** , des grossesses molaires .En Afrique, la co-infection HPV et virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un facteur de risque additionnel .

temps du développement tumoral est un temps long (10 à 20 ans) qui est mis à profit pour détecter les transformations anatomopathologiques et les lésions précancéreuses. Environ 20 % des femmes infectées de façon chronique développeront un cancer du col (**Monsonego J 2006)** . La prévention des néoplasies cervicales est réalisée surtout au niveau secondaire. Depuis l'identification du HPV dans l'étiologie de cette pathologie, les techniques de dépistages se sont accrues : cytologie exfoliatrice (frottis cervico-vaginaux ou encore test de Papanicolaou), colposcopie, marqueurs moléculaires du HPV (**Cox JT 2002)** .

Dans le cadre de réalisation de mémoire de Master et à travers ce modeste travail de recherche, nous avons mené une enquête épidémiologique, rétrospective, ayant portée sur 163 cas du cancer du col utérin, pris en charge dans le service d'Oncologie du BOUDIAFE Mohamed -Médéa- depuis l'année 2010 à 2020 .

Chapitre I : Bases anatomiques et histologiques et cytologiques

Chapitre I : Bases anatomiques et histologiques et cytologiques

I.1.L'appareil génitale de la femme

L'appareil génital de la femme a comme fonction la reproduction de l'espèce humaine, cette appareil est composé du vagin qui communique avec l'utérus se compose de 2 parties : l'endocol dans le prolongement de la muqueuse utérine et l'exocol qui fait saillie dans le vagin par le col de l'utérus et les deux trompe communiquent à leurs extrémité (le pavillon) avec les ovaires qui libèrent chaque mois une ovule (l'ovulation), la fécondation se déroule au niveau des trompes et donne naissance à une « cellule-oeuf » qui progresse ensuite jusqu'au corps au sein duquel l'embryon va se développer puis devenir foetus. **(Young et Stevens 2008)**

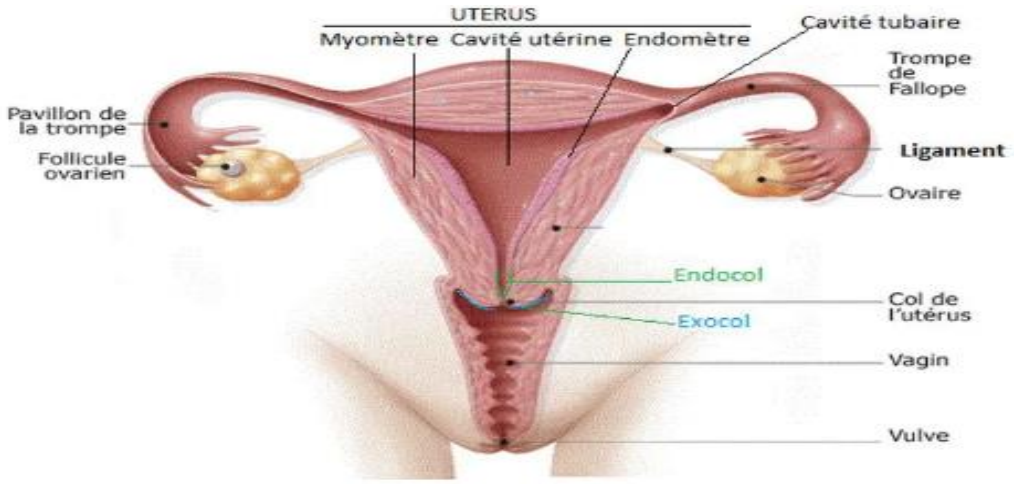


Fig1.coupe frontale de l'appareil génitale féminin (**Bouhadef et al 2016)**

I.2. Anatomie du col du l'utérus

Le col utérin constitue le centre du pelvis et la pratique de la chirurgie carcinologique du col nécessite donc la connaissance de l'anatomie de l'ensemble du pelvis féminin. L'utérus présente en dessous de sa partie moyenne un rétrécissement : l'isthme utérin.

Le col utérin est la portion de l'utérus en dessous de l'isthme. Il présente trois parties :

- Une partie sus-vaginal qui se continue par le corps de l'utérus au niveau de l'orifice interne du canal cervical. (**SELLORS2009)**.

- Une partie vaginale correspondant à la ligne d'insertion du vagin. (**SELLORS2009)**
- Une partie intra-vaginale qui fait saillie de façon plus ou moins importante dans la cavité vaginale, de forme cylindrique, elle mesure 3 à 4 cm de longueur et 2,5 à 3,5 cm de diamètre. Ces dimensions peuvent cependant varier en fonction de l'âge, de la parité et du statut menstruel. La portion intra-vaginale présente deux lèvres, une lèvre antérieure descendant toujours un peu plus bas que la postérieure(**OMS 2007-SEYDOU TRAORE2007, SELLORS2009**).

Le canal cervical met en relation la cavité utérine et le vagin, il est de forme fusiforme en partant de son centre il s'amincit et se termine en pointe à chaque extrémité (orifices externe et interne du col). En son point le plus large le diamètre du canal mesure en général 6 à 8 mm

(SEYDOU TRAORE2007).

Le stroma du col est constitué d'un tissu fibro-musculaire dense à travers lequel circulent les réseaux vasculaires, lymphatiques et nerveux du col qui forment un plexus complexe :

- Le réseau artériel du col est constitué par les branches cervicales et vaginales des artères utérines dérivées des artères iliaques internes. (**SEYDOU TRAORE2007)**.

- Les veines cheminent parallèlement aux artères pour se jeter dans le plexus veineux hypogastrique. (**SEYDOU TRAORE2007)**.

- Les vaisseaux lymphatiques du col se jettent dans les ganglions iliaques internes et externes, les ganglions obturateurs et paramétrials. (**SEYDOU TRAORE2007)**.

- Le réseau nerveux est issu du plexus hypogastrique. L'endocol possède des terminaisons nerveuses sensitives étendues, en revanche, celles-ci sont peunombreuses au niveau de l'exocol ce qui fait que les biopsies ou les traitement parélectrocoagulationet cryothérapie à ce niveau sont bien tolérés par la plus part des femmes sans anesthésie locale préalable(**SELLORS2009)**.

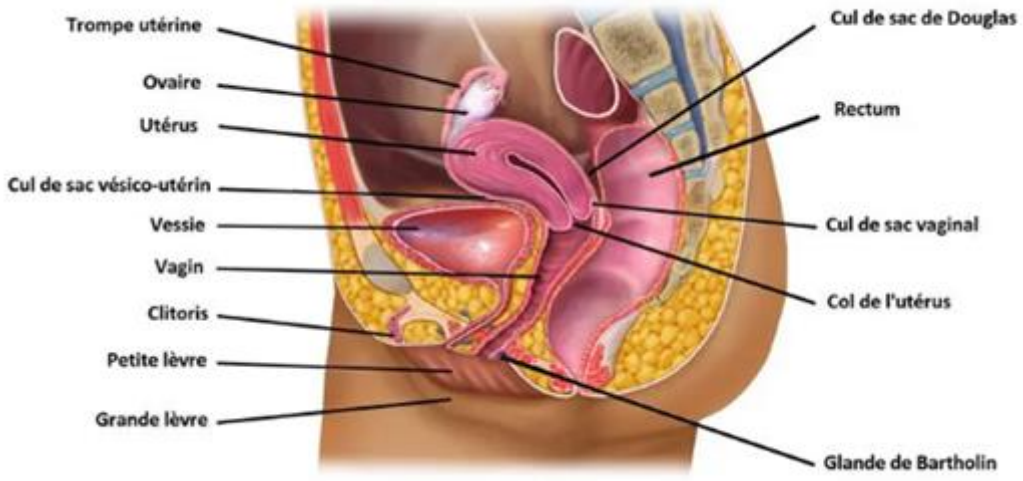


Fig2. Coupe sagital de l'appareil génitale féminin(**SELLORS2009)**.

I.3. Histologie du col utérin

La portion intra vaginale du col utérin comprend une muqueuse exocervicale et une muqueuse endocervicale qui sont normalement contiguës sur une ligne exo cervicale appelée zone de jonction pavimentocylindrique. En dessous de ces deux muqueuses existe du tissu conjonctif à composante musculaire dominante. **(OMS 2007)**.

Nous n'aborderons dans ce rappel que les tissus muqueux exo et endocervicaux. En effet, le tissu musculaire n'est intéressé qu'au stade invasif de la maladie**(OMS 2007)**.

- **L' exocol**est normalement recouvert par un épithélium pluristratifié de type pavimenteux ou malpighien, à peu près identique à celui qui tapisse la paroi vaginale. Il est chargé en glycogène et réparti en 5 couches qui sont de la profondeur vers la superficie :
- **La couche germinatrice ou basale profonde ;** formée par une seule assise de cellules de petite taille, de forme cylindrique, tassées les unes contre les autres en palissade le long de la membrane basale.(**SELLORS2009)**

- **La couche basale externe** est formée par 3 ou 4 assises de cellules analogues mais un peu plus volumineuses. On retrouve des mitoses dans les cellules les plus profondes. (**SELLORS2009)**.

- **La couche intermédiaire** formée de 5 ou 6 couches plus volumineuses, polyédriques et séparées par un espace intercellulaire. A travers cet espace, les cellules sont reliées par des ponts intercellulaires. Ces cellules ont un cytoplasme abondant et clair qui contient beaucoup de glycogène. (**SELLORS2009)**.
- **La couche superficielle** ou zone de kératinisation intra-épithéliale de DIERKS. Elle est formée par 6 à 8 couches de cellules qui s'aplatissent progressivement vers la surface. Leur membrane est épaisse, leur noyau petit et homogène, leur cytoplasme occupé par du glycogène que le lugol colore en brun acajou.(**SELLORS2009)**.

- **La zone de desquamation** est constituée de cellules qui se détachent facilement de la surface de la muqueuse. Elles desquament isolément et gardent leurs noyaux. Elles constituent l'essentiel du frottis cervico-vaginal(**SELLORS2009)**.
- **L'endocol**est tapissé par un épithélium unistratifiémucosécrétant. Les cellules sont cylindriques à noyau basal et un cytoplasme clair mucosécrétant. L'épithélium de l'endocol est plissé en cryptes ressemblant faussement à des glandes. Son renouvellement s'effectue à partir de cellules de réserve encore indifférenciées, disposée en couche discontinue . Dans certaines conditions pathologiques, ces éléments se multiplient et présentent une différenciation malpighienne à l'origine des épithéliums métaplasiques. (**OMS2007)**.
- **La jonction exocolendocol ou jonction pavimento-cylindrique**: normalement, elle intercellulaires. Ces cellules ont un cytoplasme abondant et clair qui contient beaucoup de glycogène**(OMS2007)**.

La couche superficielle ou zone de kératinisation intra-épithéliale de DIERKS. Elle est formée par 6 à 8 couches de cellules qui s'aplatissent progressivement vers la surface. Leur membrane est épaisse, leur noyau petit et homogène, leur cytoplasme occupé par du glycogène que le lugol colore en brun acajou.

- **La zone de desquamation** est constituée de cellules qui se détachent facilement de la surface de la muqueuse. Elles desquament isolément et gardent leurs noyaux. Elles constituent l'essentiel du frottis cervico-vaginal.

- **Chez la fillette et la nullipare**, l'orifice est presque fermé, sauf au moment de l'ovulation et des règles, la jonction est un cercle presque parfait et l'on passe le plus souvent sans transition d'un épithélium à l'autre.
- **Chez la multipare,** la béance de l'orifice cervical, ses déchirures lors des accouchements rendent la jonction imprécise et sa localisation variable d'un point à un autre, par suite de l'éversion de la muqueuse cylindrique endocanalaire qui la déporte vers l'exocol (l'ectropion).

- Il se constitue alors entre les deux épithéliums une zone transitionnelle d'origine métaplasique appelée **zone de transformation ou de remaniement** qui mesure d'après Flaman 6 mm de long en moyenne (1 à 10) chez l'adulte. La zone de transformation est une zone particulièrement fragile, ulcérable, qui subit des remaniements mécaniques et inflammatoires incessants, rendant nécessaire sa consolidation, d'où
- l'existence d'une véritable pathologie de la jonction qui constitue en fait le point de départ du cancer du col utérin.

Chez la femme ménopausée: cette zone est aspirée dans le canal endocervical. L'orifice du col apparaît tapissé d'un épithélium malpighien normalement stratifié, <<hyper mature>>, plus ou moins kératinisé, en continuité directe avec les franges cylindriques intracanalaires par le truchement d'un épithélium métaplasique de stratification croissante.



Figure 3 : Epithélium pavimenteux stratifié**.(J.W.Sellors)**



Figure 4: Epithélium cylindrique **(J.W.Sellors)**



Figure 5 : Jonction pavimento-cylindrique .**(J.W.Sellors)**

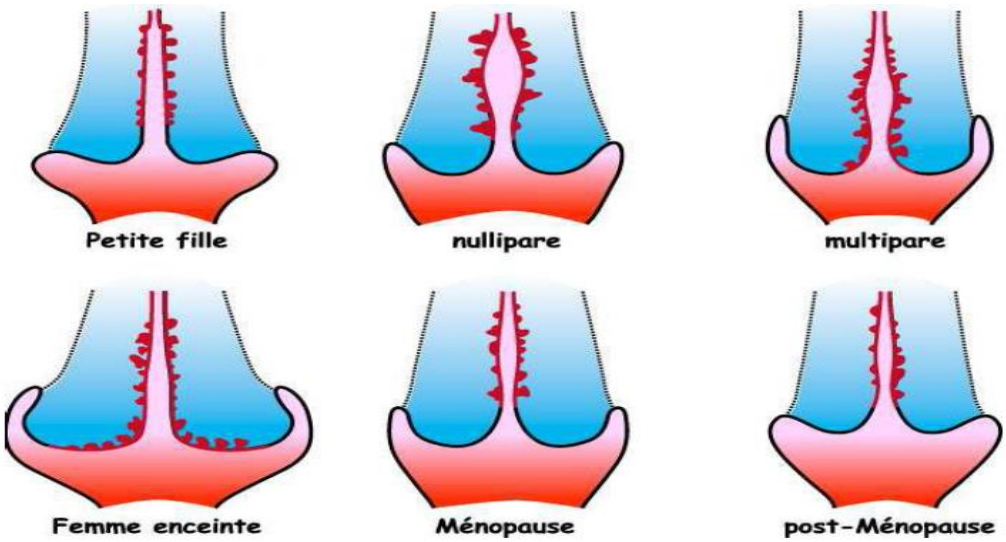


Figure 6 : les différents localisation de la **GPC** au cours de la vie de la famme**(J.W.Sellors)**

I.4. Cytologie du col de l'utérus :

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

Ces cellules sont les plus petites ,rondes ou ovalaires àcytoplasmecyanophile foncé et à noyau rond , volumineux. (**Bouhadef A et al 2016)**

- Cellules parabasales : Elles desquament en placards parce qu'elles possèdent de nombreux desmosomes (ponts d'union intercellulaires). (**Bouhadef A et al 2016)**
- Plus volumineuses que les cellules basales ,elles sont arrondies , à cytoplasme cyanophile, parfois dotées de vacuoles . le noyau est rond volumineux .Elles prédominent dans les frottis atrophiques et sont rares chez la femme en activité génitale (**Bouhadef A et al 2016).**

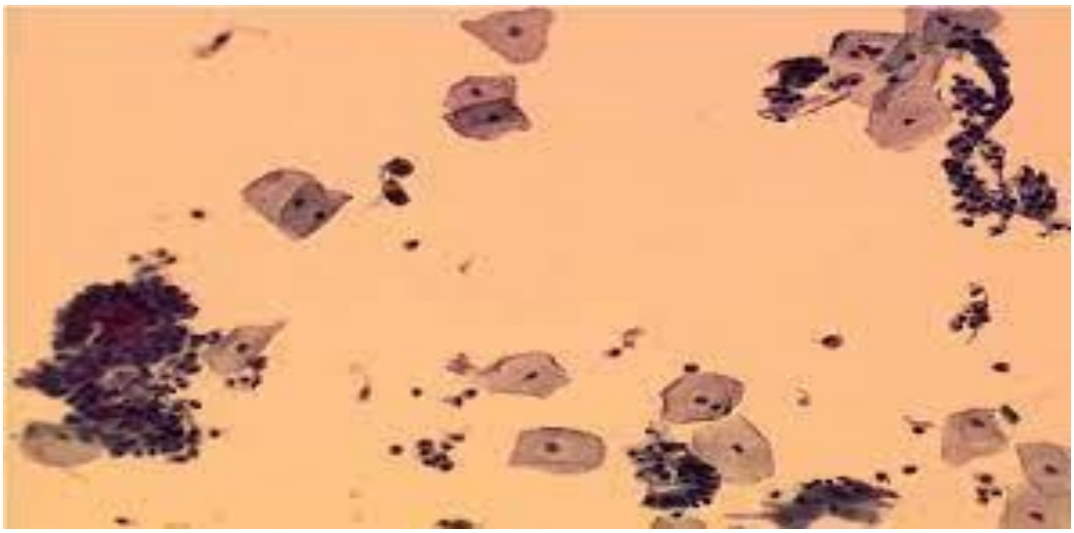


Figure 7 : cellules parabasale (**D.SylvieSotter 2018**)

- Cellules intermédiaires :Ce sont des cellules de taille moyenne de forme polyédrique à cytoplasme cyanophile et noyau vésiculaire . l'abondance des desmosomes dans les couches intermédiaires explique leur mode de desquamation en placards.Il faut également noter le plissement du cytoplasme.(**D.SylvieSotter 2018**)

- Cellules superficielles : ce sont des cellulesde grande taille, d'aspectpolyédrique ,à contour bien limité , à noyau pycnotique noir ou violet , à cytoplasme clair , transparent ,éosinophile ou cyanophile . Ces affinités tinctoriales varient suivant le degré de maturation de la cellule. Elle desquame en placards ou sous forme isolée .(**D.SylvieSotter 2018**)
- La grande abondance du glycogène au cours de la grossesse confère à la cellules un aspect particulier auquel on a donné le nom de cellules naviculaires . les organites cytoplasmiques sont refoulés contre la membrane cellulaire créant une fausse impression d'épaississement de cette membrane .(**D.SylvieSotter 2018**)



Figure 8 : Cellule intermédiaires et superficiels (**D.SylvieSotter 2018)**

I.4.2 .Cellules métaplasiquesmalpighiennes :

En général de type parabasal ;elles sont isolées ou en placads ,les noyaux sont ronds ou ovales et central certaines cellules ont u aspect irrégulier ou allongé, provoqué par l'étirement du cytoplasme au niveau des ponts intercellulaire (**Nkegoum B et all 2001)**

- **I.4.3 .Cellules endocervicales :**

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

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

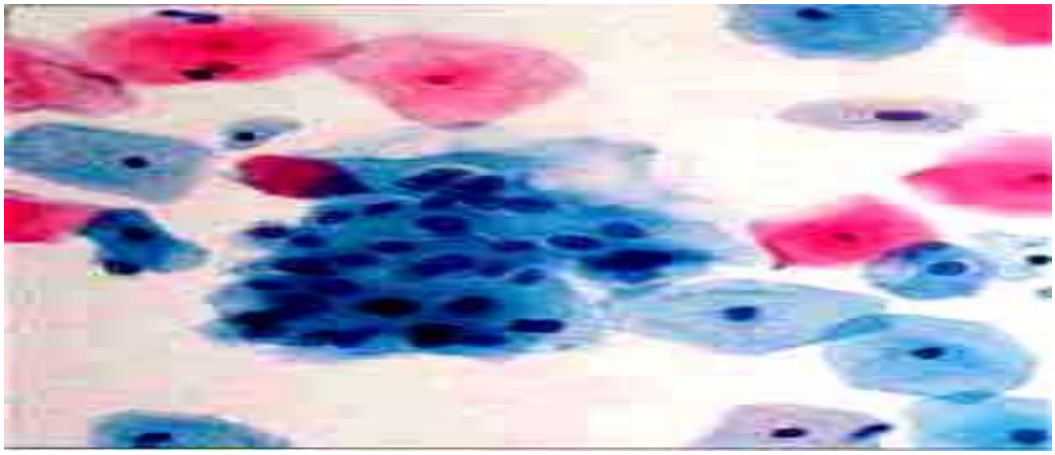


Figure 9 : Cellules endocervical**(D.SylvieSotter 2018)**

- Macrophage (ou histocytes) :sont des celleles mobiles ,de taille et de forme variées.Elle fait partie du système immunitaire .Elle ont la propriété d'ingérer des particules et notamment des bactéries .Ces cellules se rencontrent dans certains étatsinflammatoire et irritatives chronique,et surtout dans les frottis atrophique de la ménopause profonde ou elles montrent un cytoplasme chargé de débrit cellulaire .(**Nkegoum B et all 2001)**

  Leucocytes : sont représentés des polynucléaires et des lymphocytes ,les polynucléaires éosinophiles sont rares , on les observe surtout dans les inféctions parasitaires (**Gompel C et all 1996**)

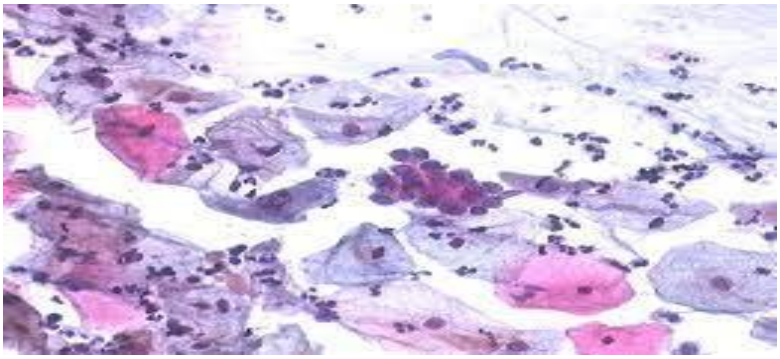


Figure 10 : polynucléaires neutrophiles –coloration de papinicolauo(**obj 10x)(Nkegoum B et al 2001)**

- Hématies : normalement présentes dans la phase menstruelle , les hématies sont retrouvées en plus ou moins grand nombre , dans des situations pathologiques (Infection ; érosions et ectropions muqueux ; tumeurs génitales ; états post radiothérapie….)(**Bouhadef A et al 2016)**

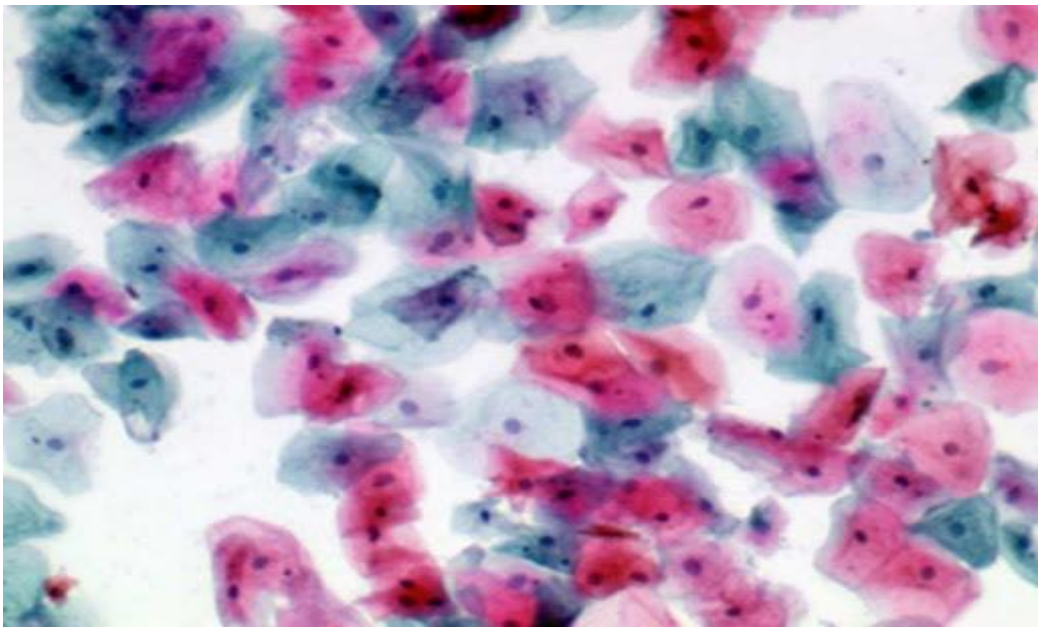


Figure 11 : Hématies ; coloration de papanicolauo (**obj .20x**) (**Atlas-2014)**

I.4.4 . Particularités cytologique de la grossesse

L'imprégnation hormonale pendant la grossesse entraine des modification cytologiques notables . Deux aspects sont spécifiques de la grossesse : les cellules naviculaires et les atypies d'Aria Stella.**(S.Urrutiaguer et al 2009)**

Les cellules naviculaires correspondent à une variante morphologique des cellules malpighiennes de l'exo col . Elles sont considérées par les cytologistes comme un marqueur de l'état de grossesse et ne posent en pratique pas de problème diagnostique

Les atypies d'Aria Stella correspondent à des anomalies cyto-nucléaires des glandes endométriales voire endocervicales qui peuvent prendre un aspect pseudo-tumoral . Le diagnostic différentiel avec des atypies des cellules glandulaire peut être difficile pour le cytologiste **. (S.Urrutiaguer et al 2009)**

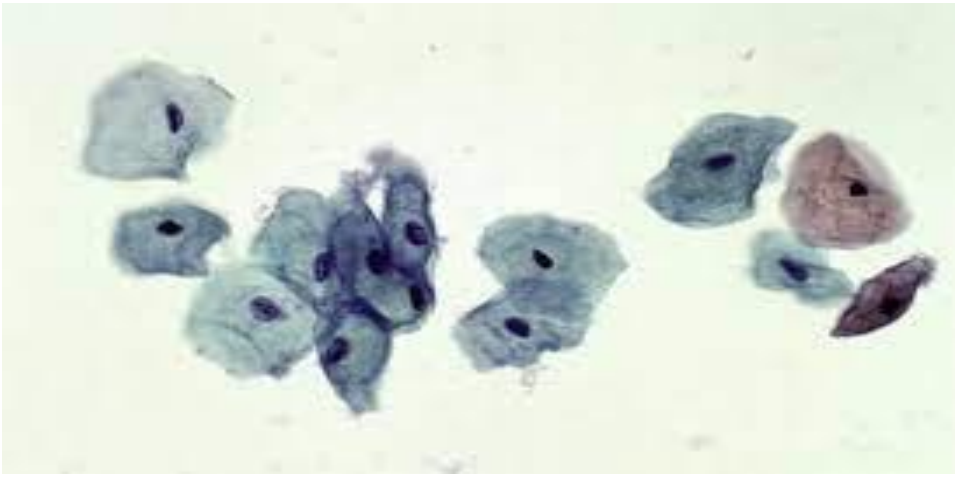


Figure 12 : cellules naviculaire (**S. Urrutiaguer et all 2009)**

Chapitre II : Pathogénie du cancer du col

Chapitre II : Pathogénie du cancer du col

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

Le cancer du col de l'utérus est une néoformation tissulaire due à une prolifération cellulaire excessive, anormale, anarchique et autonome, détruisant le col avec envahissement local et à distance, responsable d'un taux élevé de morbidité variable selon les régions. **(Riotton et Christopherson 1973).** En grande majorité se sont les Carcinomes épidermoïdes, se développent à partir de l'épithélium malpighien de l'exo col, il rassemble 80 à 90% des cancers du col de l'utérus **(Duport, 2008**) et les adénocarcinomes, se prennent naissance dans les cellules glandulaires avec 10% à 20% des cancers **(Duport, 2008).** Il existe également d'autres formes histologiques très rares : sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires. **(HSA 2010).**

Tableau 01 : Classification clinique des cancers du col utérin (Siegel et al ., 2012).

Stades	Localisation
Stades I	**Col strict**
IA	Carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement
- IA1	- envahissement du chorion ≤ 3mm, largeur ≤ 7mm
- IA2	- envahissement du chorion > 3mm et ≤ 5mm, largeur ≤ 7mm
IB	Cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle du IA2
- IB1	- lésion ≤ 4cm de plus grand diamètre
- IB2	- lésion > 4cm de plus grand diamètre
Stades II	**Extension extra-utérine, sans atteinte de la paroi pelvienne ni du tiers inférieur du vagin**
-	
IIA	Extension vaginale sans atteinte des paramètres
- IIA1	- lésion ≤ 4cm de plus grand diamètre
- IIA2	- lésion > 4cm de plus grand diamètre
IIB	Extension vaginale avec atteinte d'au moins un des paramètres
Stades III	**Cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin**
IIIA	Cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes
-	
IIIB	Cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet
Stades IV	**Invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne**
IVA	Extension à la muqueuse vésicale et/ou à la muqueuse rectale
IVB	Métastases à distance

II.2. Facteurs de risques

2.1. Facteurs principales :

Le papillomavirus **humain (en anglais human papillomavirus ou HPV)** est un virus qui se transmet par le contact sexuel, quelle que soit sa forme **(pénétration, caresse génitale ou contact orogénital)**. L'infection par ce virus est fréquente puisque 80% des femmes sont infectées au moins une fois dans leur vie. La plupart du temps, le virus disparaît spontanément. Mais, chez 10% des femmes infectées, le virus persiste pendant plusieurs années au niveau de la muqueuse du col de l'utérus et peut alors provoquer des lésions précancéreuses, susceptibles d'évoluer vers un cancer.**(Dr. Eric Sebban)**

Il existe différents types de virus **HPV**. Treize d'entre eux sont cancérigènes. Parmi eux, figurent **l'HPV16** et **l'HPV18** qui sont impliqués dans 70% des cancers du col de l'utérus. **(Dr. Eric Sebban)**

2.2. d'autres facteurs :

- **Activité sexuelle**

Être actif sexuellement signifie plus que seulement avoir une relation sexuelle avec quelqu'un. Ce pourrait être :

n'importe quel contact cutané (peau sur peau) génital des rapports sexuels oraux.Toutes les femmes qui ont déjà été actives sexuellement risquent d'être atteintes du cancer du col de l'utérus puisque l'activité sexuelle peut les exposer au VPH. Ce type de cancer apparaît rarement chez les femmes qui n'ont jamais été actives sexuellement. Devenir sexuellement active à un jeune âge peut accroître le risque d'apparition du cancer du col de l'utérus.

Les chercheurs croient que cette hausse du risque serait attribuable aux changements qui se produisent dans le col lors de la puberté et qui rendent cette région plus vulnérable aux lésions. Certains types de comportements sexuels font augmenter le risque d'infection au VPH chez la femme. Avoir des relations sexuelles avec de nombreux partenaires peut accroître l'exposition au VPH, qui est transmis sexuellement. C'est pour cette raison qu'on a établi un lien entre de nombreux partenaires sexuels et une hausse du risque de cancer du col de l'utérus.

Cependant, une femme peut être infectée par le VPH même si elle n'a eu qu'un seul partenaire sexuel. Il semble que les femmes soient également plus à risque d'avoir le cancer du col de l'utérus si leurs partenaires masculins ont eu de nombreux partenaires sexuels ou des partenaires féminines atteintes du cancer du col de l'utérus.(**Patrick et Laimonis2007)**

- **Tabagisme**

Le tabagisme fait en sorte qu'une infection au VPH risque davantage de ne pas disparaître d'elle-même. Si une infection au VPH ne disparaît pas, elle peut engendrer la formation d'une lésion malpighienne intra-épithéliale (SIL), qui est un état précancéreux du col de l'utérus, ainsi que l'apparition d'un cancer du col de l'utérus.(**Patrick et Laimonis2007)**

- **Accouchements multiples**

La parité, c'est le nombre de fois qu'une femme a donné naissance à un enfant, ou accouché. On a établi un lien entre la multiparité, c'est-à-dire accoucher plus d'une fois, et le risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes ayant une infection au VPH. Ce risque augmente en fonction du nombre de fois qu'une femme accouche. Mais le risque n'augmente pas en fonction d'un nombre spécifique d'accouchements. (**Patrick et Laimonis2007)**

On ne comprend pas encore tout à fait comment les accouchements font augmenter le risque de cancer du col de l'utérus. C'est peut-être à cause des changements hormonaux qui se produisent en cours de grossesse ou du traumatisme subi par le col lors de l'accouchement. Certaines recherches laissent entendre que les femmes qui ont des césariennes ne risquent pas davantage d'avoir un cancer du col de l'utérus.(**Patrick et Laimonis2007)**

- **Infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) affaiblit le système immunitaire. Un système immunitaire affaibli fait augmenter le risque d'attraper d'autres infections, dont le VPH. Avoir un système immunitaire plus faible accroît aussi le risque qu'une infection au **VPH** ne disparaisse pas. Le **VIH** fait augmenter le risque que des changements précancéreux dans les cellules du col de l'utérus évoluent en cancer du col de l'utérus.Les femmes qui sont séropositives pour le VIH risquent davantage d'avoir le cancer du col de l'utérus, et les cellules précancéreuses se transforment plus rapidement en cancer chez les femmes séropositives pour le **VIH**quechez les femmes séronégatives pour le **VIH**.(**Patrick et Laimonis2007)**

- **Antécédents d'infections transmissibles sexuellement (ITS)**

Le chlamydia trachomatis est un type de bactérie. Il se propage par contact sexuel et peut infecter le tractus génital de la femme. Les femmes porteuses du **VPH** et d'infections au chlamydia risquent davantage d'avoir un cancer du col de l'utérus. Des chercheurs croient qu'une inflammation prolongée causée par le chlamydia donne plus de difficulté au corps à se débarrasser de l'infection au **VPH,** en particulier si les infections au chlamydia se succèdent.Le virus de l'herpès simplex de type 2 est aussi appelé herpès-virus humain 2 ou **HHV-2**.

On peut aussi établir un lien entre l'infection au **HHV-2** et une hausse du risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes atteintes du **VPH**.(**Patrick et Laimonis2007)**

- **Contraceptifs oraux**

Les contraceptifs oraux sont communément appelés la pilule. L'emploi à long terme de contraceptifs oraux peut accroître le risque que l'infection au VPH évolue en cancer du col de l'utérus. Ce risque ne semble pas lié à la présence d'une infection au VPH. Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux pendant plus de 5 ans semblent être les plus susceptibles d'avoir le cancer du col de l'utérus. Cependant, ce risque diminue avec le temps une fois que vous avez cessé de prendre des contraceptifs oraux. Dix ans après avoir cessé de prendre des contraceptifs oraux, le risque de cancer du col de l'utérus n'est plus élevé.(**Patrick et Laimonis2007)**

- **Diéthylstilbestrol (DES)**

Le diéthylstilbestrol **(DES)** est une forme d'œstrogène qui a été employée entre **1940** et **1971** pour traiter les femmes ayant certains problèmes en cours de grossesse, comme les fausses couches. On n'a pas approuvé son usage chez les femmes enceintes depuis **1970.**

Les filles de femmes qui ont pris du DES lors de leur grossesse présentent un risque plus élevé que la moyenne d'être atteintes d'un type rare de cancer du col de l'utérus appelé carcinome à cellules claires .Certaines études laissent également entendre quelles filles des femmes qui ont pris du DES pourraient être plus à risques de changements précancéreux dans le col de l'utérus et de carcinome épidermoïde du col de l'utérus (**Faridi et al2011)**

II.3. Les papillomavirus humains HPV

Les papillomavirus humains constituent un groupe des virus appartenant à la famille des papillomaviridae. Plus de 200 génotypes de papillomavirus ont été retrouvés chez l'être humain, Les HPVs sont des virus non enveloppés (**Patrick et Laimonis2007),** de petite taille, très résistants, non lytique se divisent uniquement en Kératinocytes épithéliaux. Leurs génomes composent d'une molécule d'ADN double brin circulaire constituée d'environ 8000 paires de nucléotides. **(Faridi et al2011** ; **Nagayasu et al 2015**) entouré d'une capside icosaédrique de 72 capsomères. Il a un diamètre d'environ 50 à 55 nm et un poids moléculaire de 5 à 106 Da. (**Vonsky et al 2019**)

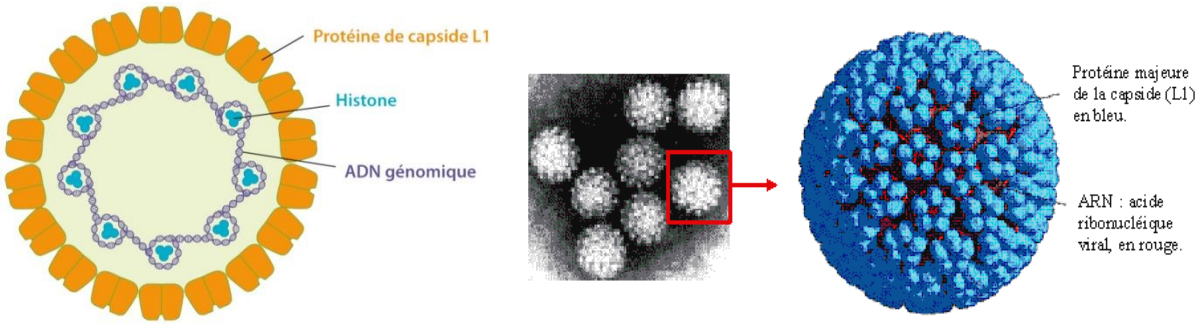


Figure13: la Structure de la capside des papillomavirus (**Belnap et al 1996)**

3.1. Le génome du HPV

La région non codante LCR **(LONG CONTROL REGION)** Cette dernière renferme deux promoteurs majeurs. Le promoteur précoce (p97) initie la transcription en amont du gène E6, alors que le promoteur tardif (p670) se trouve dans la région E7 et s'active durant la phase tardive du cycle viral productif. Les trois régions du génome viral sont séparées par deux sites de polyadénylation : unsiteprécoce AE et un site tardif AL **(Mitsuishi et al., 2013)**

Le gène **L1** porte une région conservée, représentée ici flanquée par les sites des amorces de **PCR MY09** et **MY11**. Cette région est ciblée par des PCR visant à identifier les HPV dans des échantillons cliniques. Pour les cas de cancer établis, des tests ciblant la région **E6/E7** peuvent être préférés car elle est toujours présente dans les tumeurs malignes .La production d'**HPV** est liée au programme de différenciation des kératinocyte

Dans les condylomes, les papillomes et les dysplasies légères à modérées, l'ADN viral est épisomique et la production de virions peut être observée dans les couches les plus supérieures de l'épithélium infecté. Dans les dysplasies de haut grade et les lésions cancéreuses, l'ADN viral est intégré dans les chromosomes des cellules hôtes**.(Munier and Kelleher, 2007)**

Tableau02 :Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus **(Monsenego ,2007)**

Protéine	Fonction
E1	Activation de la réplication de L'ADN viral
E2	Localisation nucléaire : -Activation de la réplication de L'ADN viral en synergie avec E1. -Répression de la transcription de E6 et E7
	Localisation cytoplasmique : -Induction d'apoptose d'instabilités génomiques
E3	Pa de fonction connue
E4	Maturation des virions , facilite l'encapsidation du génome
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène :favorise la dégradation de p53 par le protéasome
E7	Protéine oncogène : favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastorne p105Rb
E8	Pas de fonction connue
L1	Protéine majeure de capside
L2	Protéine mineure de capside

L'intégration est aléatoire dans les chromosomes cellulaires mais se produit fréquemment dans la région précoce de l'ADN viral, perturbant le cadre de lecture ouvert E2 avec une expression dérégulée concomitante des oncoprotéines virales E6 et E7. La protéine E7 induit la prolifération cellulaire et perturbe la régulation du cycle cellulaire par inactivation des protéines de la famille du rétinoblastome, tandis qu'E6 des virus à haut risque bloque l'apoptose cellulaire en induisant la dégradation de **p53 (suppresseur de tumeur).**E7 et E6 sont les seules protéines d'HPV qui sont systématiquement exprimées dans les cancers du col de l'utérus. Elles représentent donc les principaux antigènes tumoraux ciblés par l'immunothérapie. Les cellules cancéreuses HPV-positives sont non permissives pour la production de virus. Elles expriment des marqueurs de prolifération cellulaire et présentent des réarrangements chromosomiques**.(Munier and Kelleher, 2007)**

Le développement d'une lésion cancéreuse est un processus rare et lent associé à une infection persistante du même HPV à haut risque, impliquant plusieurs étapes sur une durée de 10-15ans voire plus; lésions dysplasiques légères **(LSIL)** à modérées, suivies de lésions intra épithéliales squameuses de haut grade **(HSIL)** et finalement d'un cancer **(CIS, SCC).(Munier and Kelleher, 2007)**

La prévention du cancer du col de l'utérus tire parti de cette lenteur en identifiant les femmes porteuse de lésions prémonitoires qui peuvent être traitées avant qu'elles ne progressent en cancer. Cette prévention requiert cependant la participation des femmes au dépistage régulier, qui nécessite l'examen des cellules du col utérin à l'aide de tests cytologiques et/ou virologiques ou une combinaison des deux.

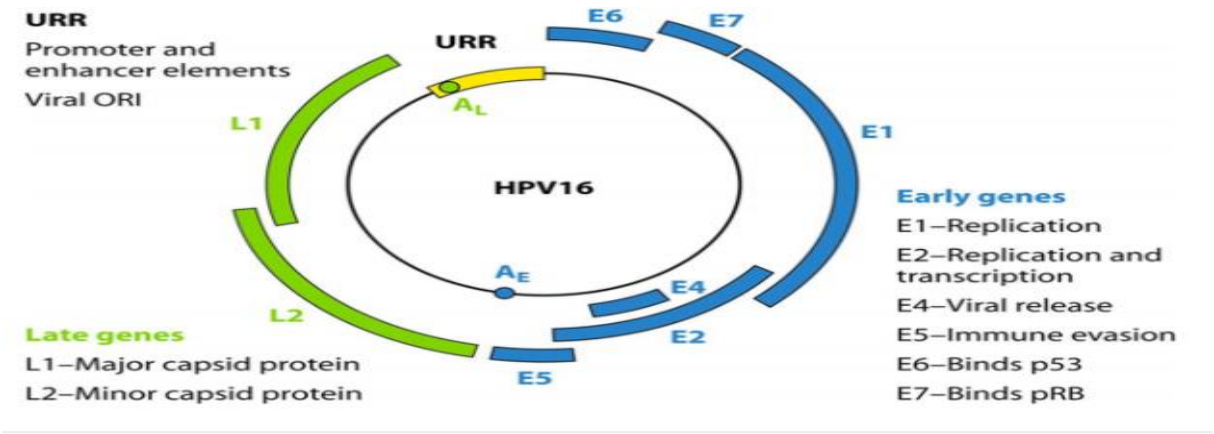


Figure 14 : le génome du papillomavirus humain sur l'exemple de l'ADN circulaire double brin**(Beaudin et al 2015)**

3.2. Tropisme de HPV

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

3. Cycle de réplication viral de HPV

Pour mettre en évidence les cibles thérapeutiques potentielles dans la réplication de l'ADN du VPH, décrivons d'abord le processus de réplication de l'ADN du VPH **(KadajaM ,Silla T, UstavE,UstavM.)**.

La réplication de l'ADN du VPH est amorcée lorsque la protéine virale E2 se lie aux sites de liaison E2 (E2–BS) à l'origine et le recrutement concomitant de la protéine HPV E1 par une interaction protéine-protéine entre E1 et E2 au site de liaison E1 adjacent. Cette interaction E1–E2 s'est avérée vitale pour la synthèse efficace de l'ADN du VPH dans de nombreux systèmes et constitue donc une cible potentielle pour le traitement antiviral. La liaison d'origine et la liaison ATP induisent E1 à s'assembler dans des structures d'ordre supérieur, aboutissant finalement à une double hélice d'ADN E1 hexamèrique **(Stenlund A).** C'est la forme de E1 qui entraîne la réplication bidirectionnelle de l'ADN du VPH La protéine HPV E1 interagit également avec la topo isomérase humaine I (topo I**) (Clower RV ,FiskJC,Melendy T).**L'importance d'une interaction physique avec une topo isomérase, une enzyme qui peut agir à distance pour libérer le stress de torsion sur l'ADN à double brin causé par la progression d'une fourche de réplication de l'hélice réplicative d'ADN dépolyomavirus apparentée, SV40 large T-antigen (Tag), a été montré pour jouer des rôles très tôt dans la réplication d'ADN de SV40, y compris aider à la reconnaissance d'origine par Tag (SimonsDT,TrowbridgePW,RoyR,TrowbrdgePW,Roy R , Simmons DT).Il existe de nombreuses similitudes dans la façon dont les polyomavirus et les papillomavirus (PVS) utilisent le mécanisme de réplication d'ADN cellulaire pour répliquer leurs génomes viraux; par conséquent ,les études sur la réplication d'ADN .

PV se penchent souvent sur ce qui est connu au sujet de la réplication d'ADN SV40 pour Il a également été démontré quel protéine PV E1 interagit avec le complexe humain de polymérase α-primase **(Amin AA , Titolo S, Pelletier A, Fink D, Cordingley MG, Archambault J-Park P, Copeland W, Yang L ,Wang T, BotchanMR,Mohr IJ).** L'interaction de SV40 Tag avec le complexe humain de polymérase α-primase a joué un rôle important dans la synthèse des amorces pendant la réplication de l'ADN SV40 (**Collins KL,Kelly TJ).** Des travaux très récents ont montré que, comme l'interaction Tagtopo I, des mutants ponctuels individuels dans Tag compromettent son interaction avec la polymérase α-primase inhibent la réplication de l'ADNSV40 **(Zhou B,AmettDR,Yu X ,et al**). Bien que les conséquences fonctionnelles de l'interaction E1-polymérase α-primase soient moins bien étudiées que celles de l'interaction Tag-polymérase α-primase, il semble probable que cetteinteraction serait vitale pour la synthèse primaire pendant la réplication de l'ADN HPV.HPV E1 interagit également avec le complexe de liaison cellulaire monocaténaire ADN L'allongement à la fourche de réplication de l'ADN SV40 se produit parl'action du facteur de réplication C (RFC), qui charge l'antigène nucléaire PCNA et l'ADN polymérase δ du facteur de processivité sur les amorces d'ARN-ADN synthétisés par l'ADN polymérase-α primase pour les deux- **(Tsurimoto T, MelendyT,Stillman B)** et la synthèse desbrins retardés**(WagaS,Stillman B)**.Bien qu'il ait été proposé que l'ADN polymérase epsilone joue le rôle principal dans la réplication du brin principal pour la réplication de l'ADN chromosomique eucaryote avec l'ADN polymérase δ attribué au brin décalant **(Nick McElhinnySAGordenin DA, Stith CM, Burgers PM, Kunkel TA)**, pour la réplication de l'ADN SV40 et de l'ADN PV,aucun rôle apparent n'a été démontré pour l'epsilone de polymérase de l'ADN. Pour des raisons qui demeurent floues, il semble que les deux familles de virus ont évoluépour utiliser principalement la polymérase d'ADN δ pour l'allongement sur les deux brins **(Zlotkin T, Kaufmann G, Jiang Y, et al).**

Bien quePour compléter la synthèse des molécules filles nouvellement reproduites, il faut enlever les amorces d'ARN et la jonction ARN-ADN, la synthèse de l'écart résultant et la ligature des brins naissants complétés. Cela a été démontré par la RNase H, la nucléase FEN1, la polymérase de l'ADN δ et la ligase de l'ADN I pour la réplication de l'ADN SV40**(Waga S, Stillman B),** bien que d'autres aient montré qu'il existe d'autres voies de traitement pour l'amorce d'ARN par l'hélicase 2 de l'ADN, selon la séquence et éventuellement la structure secondaire du volet primaire **(Balakrishnan L, Bambara RA,Balakrishnan L, Gloor JW, Bambara RA).** On peut supposer que ces facteurs de traitement primaire jouent tous des rôles semblables dans la réplication de l'ADN du VPH.
Des interactions ont également été signalées entre E2 et les protéines de réplication d'ADN cellulaire RPA et topo I **(Clower RV, Hu Y, Melendy T,. Li R, Botchan MR).** Et bien qu'il y ait un peu de stimulation.

3.6. La progression vers une lésion précancéreuse

En absence de régression, l'infection pourrait persister vers le stade cancer. Cette propriété oncogénique des papillomavirus dans la progression vers le cancer est due à deux protéines virales, la E6 et la E7 . **(ALAIN et al., 2010, YENI et al., 2010).**

Elles agissent sur les protéines suppresseurs de tumeur de l'hôte, diminuent la réponse cytotoxique et d'interféron et induisent la persistance des cellules infectées productrices de virions ; augmentant la charge virale par la synthèse d'ADN-HPV, le nombre des protéines E6 et E7 par la synthèse d'ARN messagers. Cette persistance est à l'origine des lésions cervicales intra-épithéliales et des lésions précancéreuses muqueuses ou oropharyngées**(ALAIN et al., 2010, YENI et al., 2010).**

- ✓ **Au niveau muqueux**

¬ Une prolifération cellulaire, une diminution de la réplication virale et une forte production de E6 et de E7 (**YENI et al., 2010).**

¬ Une instabilité génétique responsable de la perturbation de la production des protéines oncogènes (**YENI et al., 2010).**

¬ L'intégration du génome virale dans l'ADN cellulaire et interruption de la réplication virale (fréquente dans les infections à HPV 18) (**YENI et al., 2010).**

¬ La liaison E6 et p53 induisant le blocage de l'apoptose (la cellule est bloquée en phase G1) . Dans les infections à bas risque cette étape est absente. **(ALAIN et al., 2010).**

¬ La liaison E7 et pRB responsable de la transcription des gènes de réplication de ADN cellulaire et la progression du cycle en phase S La protéine E5 stimule la synthèse des protéines pro-apoptose, subit des délétions au cours de l'intégration et est responsable de la prolifération et de la persistance virale du HPV 16 **(ALAIN et al., 2010).**

- ✓ **Au niveau cutané**
- Pas d'intégration de l'ADN virale, absence d'E5
- E6 et E7 par des voies Ultra-violets dégradent les protéines pro-apoptotiques
- E6 intervient dans l'inhibition de la régulation cellulaire par les cyclines (dans HPV 5 et HPV 8) **(ALAIN et al., 2010, YENI et al., 2010)**

La figure si dessus montre l'action des protéines oncogènes E6 et E7 sur les protéines pRb et p53. Au sein des cellules saines, la progression du cycle cellulaire est régulée par la protéine pRb sous sa forme hypophosphorylée qui est capable d'interagir avec le facteur de transcription E2F. Lors de la phase G1

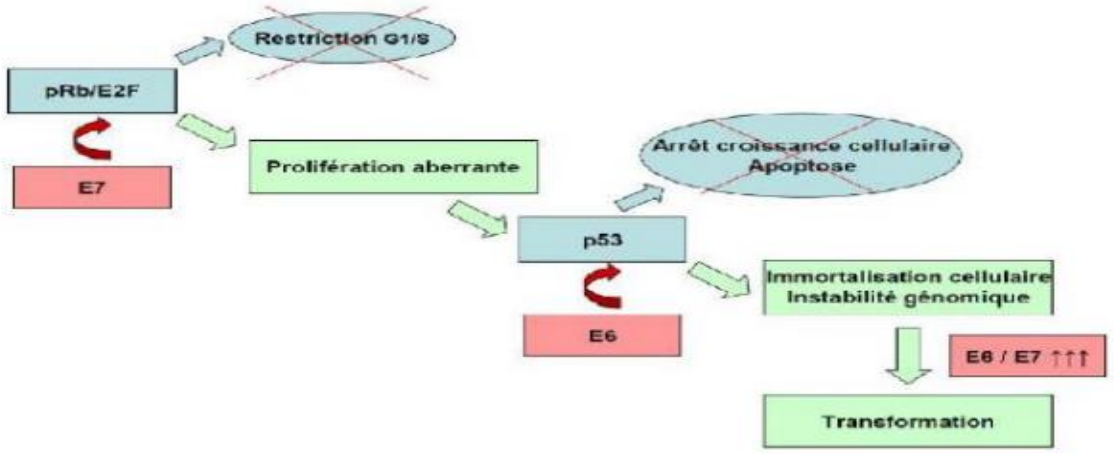


Figure15 : Schéma simplifié de la carcinogénèse induite par les papillomavirus de haut risque
Source : **(MUNGER et al., 2004)**

3.7. Échappement de HPV au système immunitaire

L'hôte développe une réponse immunitaire naturelle spécifique face à une infection par un HPV. La réponse humorale impliquant les lymphocytes, entraine la synthèse d'anticorps spécifiques du type de HPV, dirigés contre les épitopescon formationnels portés par les protéines de capside L1 et L2 **(ALAIN et al., 2010).** On retrouve les anticorps entre 4 mois et 5 ans après la première infection dans environ 50 à 80 % des cas **(HANTZ et al., 2008).** La réponse immunitaire à médiation cellulaire, impliquant les lymphocytes T, cellules mémoires et cytotoxiques **(HANTZ et al., 2008).** La régression des lésions est associée à une réponse cytotoxique T helper intense dirigée contre les protéines E1, E2, E6, E7 et L2 **(RIETHMULLER et SEILLES, 2000**). Le polymorphisme génétique du système immunitaire de l'hôte, en particulier le polymorphisme de HLA (Human Leukocyte Antigen) de classe II, influence la réponse immune **(ALAIN et al., 2010**). La persistance virale et la survenue de tumeurs, est probablement en rapport avec le type viral ou certaines variantes virales **(ALAIN et al., 2010),**le déficit dans l'induction de la cytotoxicité cellulaire, la mauvaise présentation de l'antigène aux lymphocytes cytotoxiques, La sous-expression des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH I). La réponse humorale par la présence d'anticorps neutralisants, prévient l'infection de nouveaux sites et les réinfections. La réponse humorale naturelle, dirigée contre plusieurs protéines virales (E6, E7, E2, L1 L2), est peu intense, avec des taux d'anticorps circulant beaucoup plus faibles que ceux obtenus par la vaccination. Lors de l'immunisation naturelle ou après administration de vaccins prophylactiques, les anticorps neutralisants, essentiellement dirigés contre L1, bloquent les sites de fixation du virus.

Chapitre III : Epidémiologie

Epidémiologie

III .1. Situation mondiale

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme avec près de 493 000 nouveaux cas estimés en 2008 et plus de 500 000 en **2013 (FerlayJ,Bray F Pisani P 2007)** . Le cancer du col de l'utérus a provoqué en 2005 près de 260 000 décès dont près de 95 % dans les pays en développement, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine **(Pisani P,Edyarbs B 2008)**.Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés, 83 % des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) varie de 2,1 (en Égypte) à 47,3 (au Zimbabwe) cancers invasifs du col utérin pour 100 000 femmes selon les pays **(Pisani P)**. Le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement et inférieur à 1 % dans les pays industrialisés **(Guizard AV ,RiesLAG,Monsonego J 2008)**

En 2004, il a été estimé à près de 30 400 le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus (neuvième cancer chez la femme dans l'Union européenne) et à près de 13 500 le nombre de décès (douzième position chez la femme) dus à ce cancer **(Boyle P,Ferlay J 2004).**

La situation est hétérogène selon les pays. Le taux d'incidence standardisé (monde) estimé en 2004 varie de 4,7 (en Finlande) à 18,6 (en Slovénie) cancers invasifs du col utérin pour 100 000 femmes selon les pays **(Arbym M 2007).** La France est dans une position moyenne en termes d'incidence (onzième position) et de mortalité (neuvième position) parmi les 25 États membres de l'Union européenne (cf. annexe 4 ; à noter que l'article n'intégrait pas la Bulgarie ni la Roumanie dans les taux, ces deux pays sont entrés dans l'Union européenne en **(janvier 2007).**

Cependant, il est nécessaire de rester prudent quant à l'interprétation de ces données qui sont liées aux modes de recensement des cas de cancer (registres nationaux dans certains pays, registres départementaux dans d'autres et absence de registre pour certains) et également aux politiques et pratiques différentes concernant la certification des décès.

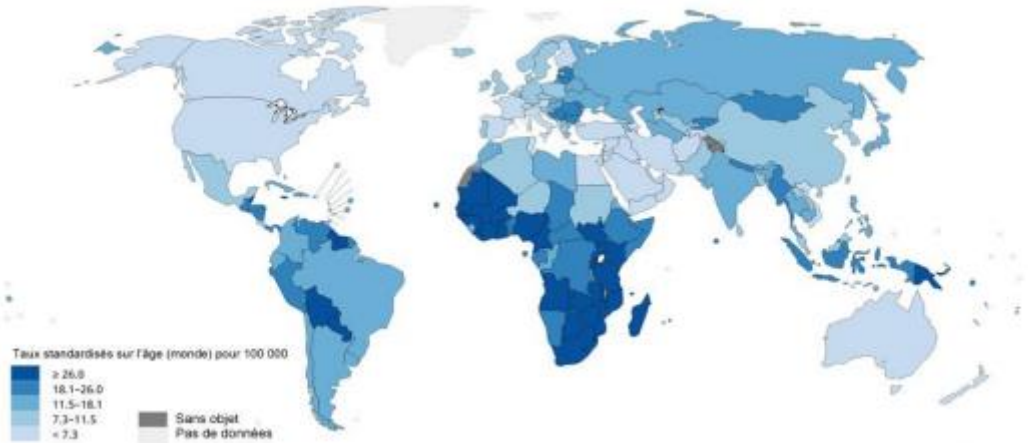


Figure 16 : Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus standardisée sur l'âge**(GLOBOCAN 2018)**

III .2. Situation algérienne

En Algérie le cancer du col de l'utérus est classé au cinquième rang selon les donnes d'incidence dans le monde **(Hamdi Cherif, 2010).** Ce cancer touche entre 75 000 et 100 000 personnes annuellement. Environ 1400 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Il n'est le plus souvent découvert qu'à un stade avancé car souvent le diagnostic est établi tardivement, rendant les chances de guérison très minimes.

Epidémiologie

En Algérie comme dans les autres pays en développement, le cancer du col utérin représente la deuxième localisation cancéreuse après le cancer du sein **(Echo Algérie, 2013)**

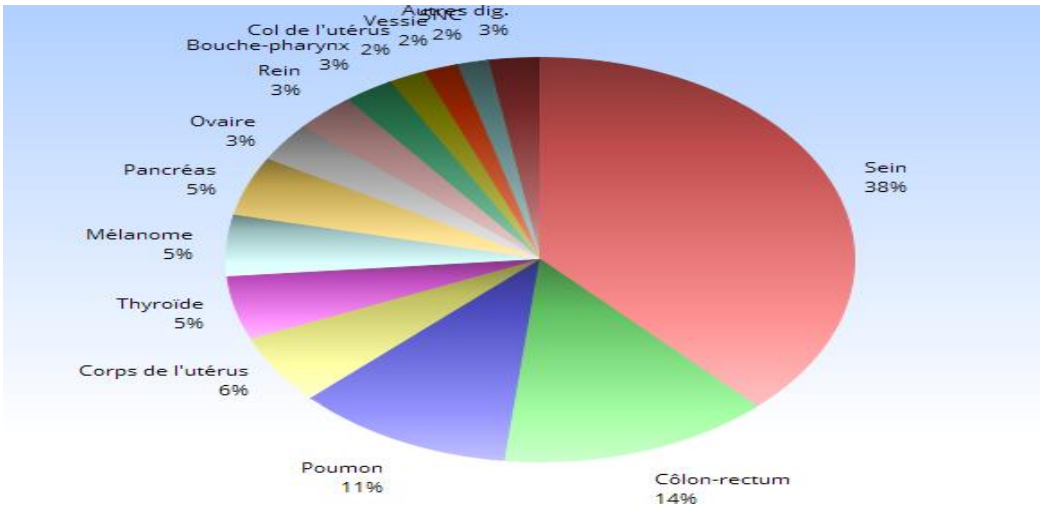


Figure 17 : Incidence total des cancers chez la femme**.(Freddie Bray, Jacques Ferlay2017)**

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

3.1. Frottis cervico vaginal

L'étude cytologique est souvent facilitée par l'extériorisation de la ligne de jonction, Pour certains auteurs, le frottis serait moins performant en cours de grossesse qu'en postpartum, avec en particulier moins de cellules endocervicales **(44,1 vs 82 %)** et moins de CIN diagnostiqués **(2,6 vs 4,8 %)(Londo R, Bjelland T).** Trouvent sur 7725 femmes enceintes seulement 0,8 % de frottis anormaux, alors que le taux moyen de frottis anormaux pour la même période chez 714 119 femmes était de 1,1 % **(Ueki M, Ueda M).** En pratique, le frottis reste un bon outil de dépistage, ce d'autant plus qu'il peut s'adresser à une population peu ou pas suivie sur le plan gynécologique. Les taux de perdues de vue après l'accouchement **(entre 6 et 33 %) (Londo R, Bjelland T-Economos K, Perez-Veridiano N)** sont autant d'arguments pour profiter de cette situation qu'est la grossesse pour réaliser, quel que soit le terme, un frottis chez les patientes n'ayant pas eu de frottis récemment**.(Economos K, Perez-Veridiano N)**

3.2. Colposcopie

Cet examen doit réaliser par un opérateur entraine aux modifications physiologique du col au cours de la grossesse. Notons que si cet examen est facile au premier ou au début de seconde trimestre, il devient de réalisation et d'une fiabilité réduite après le 6 mois. La colposcopie permet soit d'affirmer la normalité de l'aspect du col en présence de frottis faussement positifs. La zone de jonction cylindropavimenteuse est presque toujours visible en colposcopie (100 % à 20 semaines d'aménorrhée pour Economos**(Economos K, Perez-Veridiano N)**. plusieurs auteurs ont montré une bonne corrélation entre les aspects colposcopiques et le résultat des biopsies dirigées (de 72,6 % (Baldauf JJ, Dreyfus M) à 95 % **[Economos K, Perez-Veridiano N])** avec effectivement plus de surévaluation que de sous évaluation des lésions (17,6 vs 9,8 %) **(Baldauf JJ, Dreyfus M)**. La sensibilité est d'environ 87%**(Baldauf JJ, Dreyfus M).** La colposcopie seule, cependant, ne suffit pas à l'évaluation des lésions. La biopsie nous paraît donc nécessaire pour compléter la colposcopie. La fiabilité de cette biopsie par rapport au diagnostic final, bien qu'évaluée le plus souvent en post-partum, a été appréciée par plusieurs auteurs **[Economos K, Perez-Veridiano N, Baldauf JJ, Dreyfus M, LaPolla JP).** Globalement, l'association colposcopie–biopsie assure une pertinence et une sécurité suffisantes en cours de grossesse pour de nombreux auteurs **[Economos K, Perez-VeridianoN ,Baldauf JJ , . Broderik D, Connor JP).**

3.3. Biopsie

La dernière étape consiste à la pratique d'une biopsie du col au niveau de la lésion suspecte. On y associe parfois un curetage endocervical (peu pratiqué en Europe). Les fragments prélevés seront analysés au microscope par un anatomocyto-pathologiste au laboratoire. La biopsie doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intra-épithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma **(ANAES, 2002).** Elle doit comporter un matériel interprétable, c'est-à-dire ne pasprésenter de signes de thermocoagulation et être fixée rapidement pour permettre une inclusion et une coloration de bonne qualité **(ANAES, 2002)**

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

4.1. La Chirurgie

Le traitement chirurgical consiste en l'ablation de la tumeur et des ganglions lymphatiques pelviens. La chirurgie peut être :

-Une conisation, c'est-à-dire une exérèse d'une partie du col correspondant à un cône ou un cylindre dont la base est exocervicale et le sommet endocervical, passant à distance de la jonction pavimento-cylindrique **(Wieland *et al.* ,1997).**
- Une amputation du col utérin.**(Wieland *et al.* ,1997)**
- Une hystérectomie. La chirurgie est effectuée soit par voie vaginale, soit par coelioscopie ou par laparotomie. Le traitement chirurgical peut être exclusif**.(Wieland *et al.* ,1997).**

4.2. La radiothérapie

Deux types de radiothérapies peuvent être utilisées et associées : La curiethérapie utéro vaginale ou radiothérapie interne : une source radioactive est introduite dans la cavité utérine et vaginale au contact de la tumeur**.(Morice., 2008).**

-la cobaltothérapie ou radiothérapie externe : la source radioactive est externe, à distance de la tumeur. La radiothérapie est parfois exclusive. Elle peut être utilisée avant la chirurgie (radiothérapie néo-adjuvante) ou après (radiothérapie adjuvante).La radiothérapie néoadjuvante est réalisée avant la chirurgie. Elle peut être utilisée seule ou en association à une chimiothérapie (radio-chimiothérapie concomitantes).

Son but est de détruire la tumeur ou de réduire sa taille afin qu'elle soit plus facilement opérable.(**HAIE Meder2007)**
- La radiothérapie adjuvante est réalisée 4 à 6 semaines après la chirurgie. Elle peut aussi être associée à une chimiothérapie. Le but est d'éradiquer toutes les cellules cancéreuses qui pourraient être restées dans la sphère génitale après la chirurgie.(**HAIE Meder2007)**

4.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie repose sur l'administration de médicaments anticancéreux. Elle est aussi appelée traitement médical. Lorsqu'une chimiothérapie est utilisée pour traiter un cancer du col de l'utérus, elle est très souvent associée à une radiothérapie dans le cadre d'une radiochimiothérapie concomitante. Cette association constitue notamment le traitement de référence des tumeurs dont la taille est supérieure à 4 centimètres ou qui se sont propagées au-delà du col de l'utérus dans le pelvis **(Morice., 2008).**

Partie pratique

Partie pratique

IV.1. Matériels et méthodes :

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

Dans le cadre de notre étude nous avons conduit notre travail :

Une étude rétrospective sur le dépistage des anomalies précurseur de cancer du col de l'utérus dans les années 2010-2020, au niveau du DSP (direction de santé publique) et laboratoire d'anapathede la wilaya de Médéa. Qui collecte les données des 5 unités de dépistage au niveau de territoire de la wilaya de Médéa.

1.1. Matériels :

-Spéculums

- Lames et porte-lames

- Spatules d'Ayre

- Cytobrosses (cytobrush)

- Fixateur cytologique de forme spray

- Les bacs

- L'eukitt

- Les réactifs et les solutions

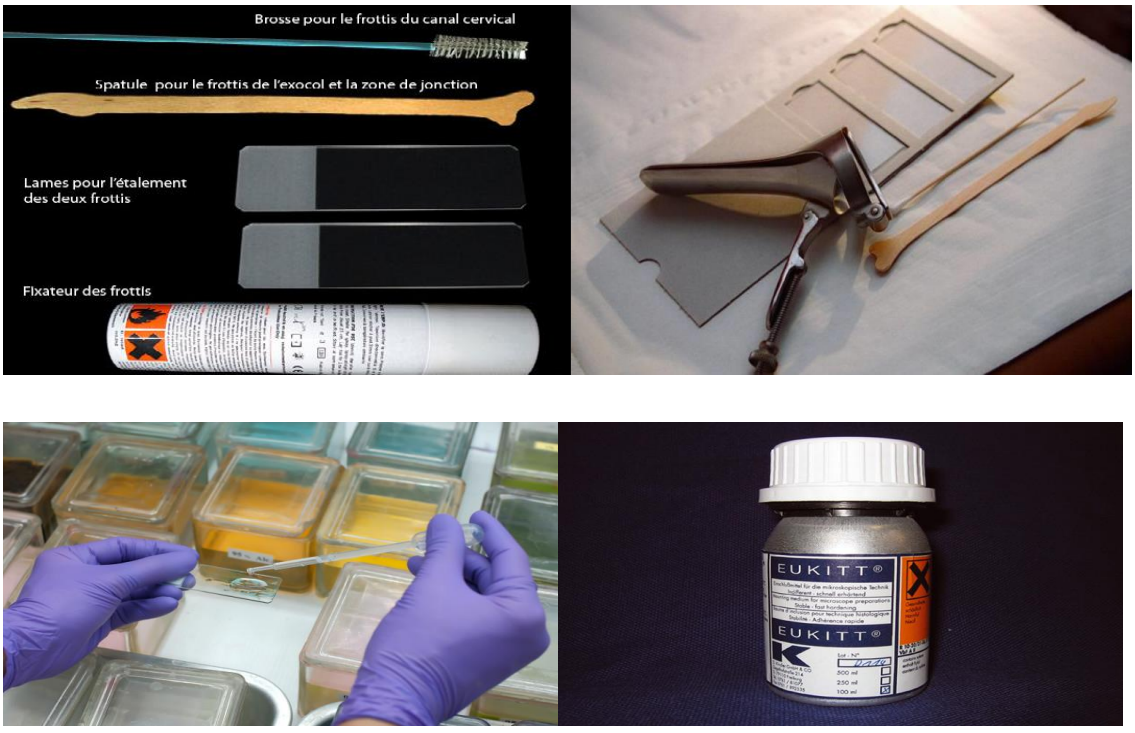


Figure 18 :les matériels utilisés dans le frottis cervico vaginale

1.2. Méthodes

Étude rétrospective de dépistage de cancer du col de l'utérus à Médéa **(2010-2020)** :

- Le frottis cervico-vaginal :C'est un examen simple et indolore qui consiste à prélever des cellules au niveau du col utérin ; le prélèvement de cellules est effectué au niveau de la jonction endocol-exocol. Le prélèvement est ensuite examiné au microscope dans un laboratoire de cytologie.

  Il est réalisé en respectant certaines conditions :

  - à distance d'un rapport sexuel (48 heures).
  - en dehors des périodes menstruelles.
  - en l'absence de tout traitement local ou d'infection.
  - si nécessaire, après traitement oestrogénique chez la femme ménopausée.

  Le FCV peut être effectué selon deux techniques :

•La technique conventionnelle dite de Papanicolaou consiste en un étalement de l'échantillon sur une lame, suivi d'une fixation immédiate faite par le préleveur.

•La technique en couche mince consiste en un prélèvement à l'aide d'une brosse qui est immédiatement rincée dans le flacon qui contient un fixateur permettant le transport de l'échantillon au laboratoire. Le frottis en couche mince est d'un coût plus élevé mais il permet de faire plusieurs lames et de rechercher l'ADN de l'HPV.

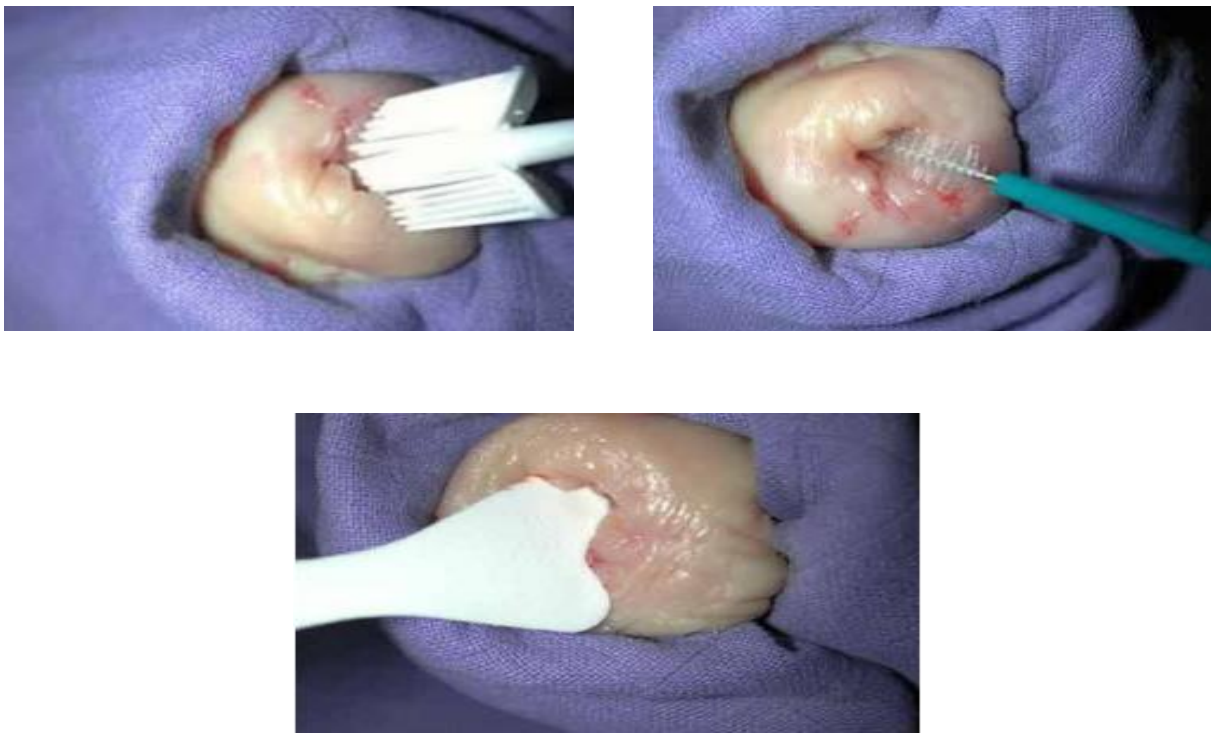
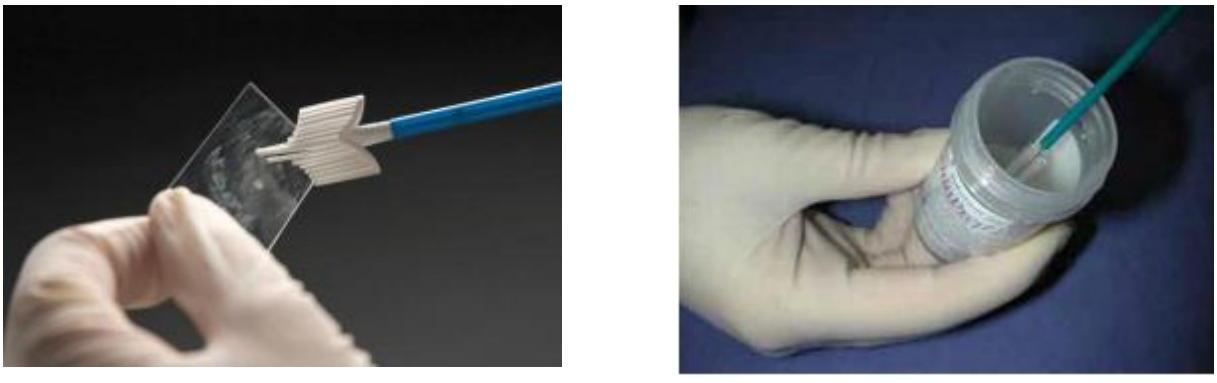


Figure 19: Réalisation d'un frottis cervico-utérin**(ttp://campus.cerimes.fr/gynecologie-etobstetrique/enseignement/item147_3/site/html/9.html#9)**



a : Technique conventionnelle : étalement sur lame Technique

b : Technique en couche mince : fixation dans un milieu liquide

Figure 20 : :a et b : techniques de FCU**(ttp://campus.cerimes.fr/gynecologie-etobstetrique/enseignement/item147_3/site/html/9.html#9)**

Le FCU est qualifié d'anormal si l'examen anatomo-cyto-pathologique montre :

- pour les lésions malpighiennes, une anomalie de sévérité supérieure ou égale à Atypical Squamous Cell of Unknowned Significance (ASC-US) ou atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée .

- pour les lésions glandulaires, une anomalie de sévérité supérieure ou égale à Atypical Glandular Cells (AGC) ou atypies des cellules glandulaires.

IV.2. Résultats et discussion :

2.1. Résultats :

2 .1.1 L'âge des patientes

Tableau 3 : La distribution de notre population d'étude selon les tranches d'âges

AGE	Nombre de patientes	%
20 à 30 ans	3	1,84
30 à 40 ans	9	5,52
40 à 50 ans	31	19,01
50 à 60 ans	52	31,9
60 à 80 ans	60	36,8
80 et plus ans	8	4,9
Total	163	100

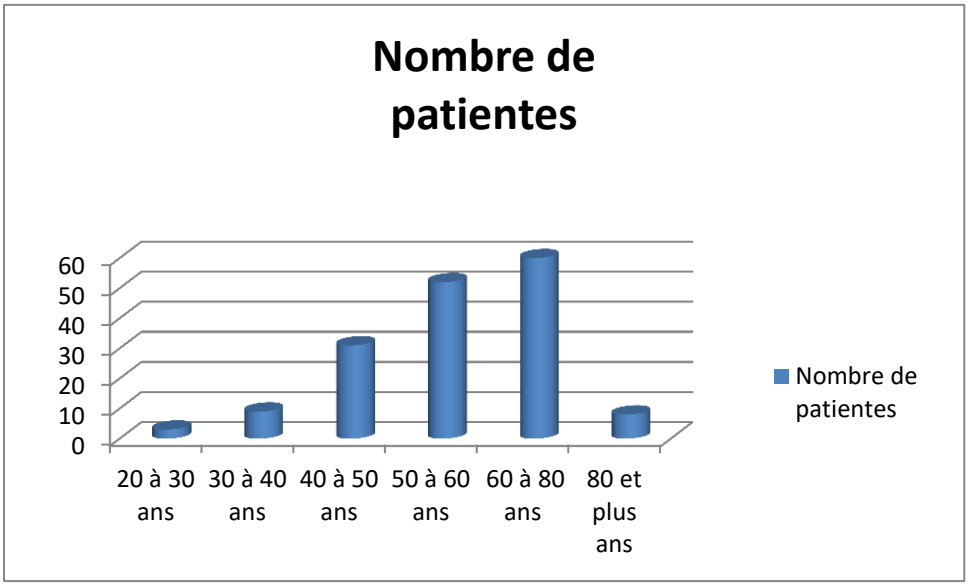


Figure 21 : La distribution de notre population d'étude selon les tranches d'âges

Les résultats obtenus mettent en évidence une augmentation proportionnelle de l'incidence du cancer du col de l'utérus avec l'âge et ce à partir de 20 ans avec une moyenne d'âge de 60 ans et des extrêmes allant de 20à 89 ans. Un pic correspondant à la tranche d'âge la plus touchée se situe entre [60-80] ans, qui représente 36.8% de notre série. Au-delà de 78 ans, on observe une nette diminution de l'incidence qui peut être attribuée à l'accroissement de la mortalité.

2.1.2 L'âge de mariage :

Tableau 4 : La distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage.

age de mariage	nombre de patients	Pourcentage
inferieur à 20 ans	87	53,37
20 à 25 ans	52	31,9
plus de 25ans	24	14,72

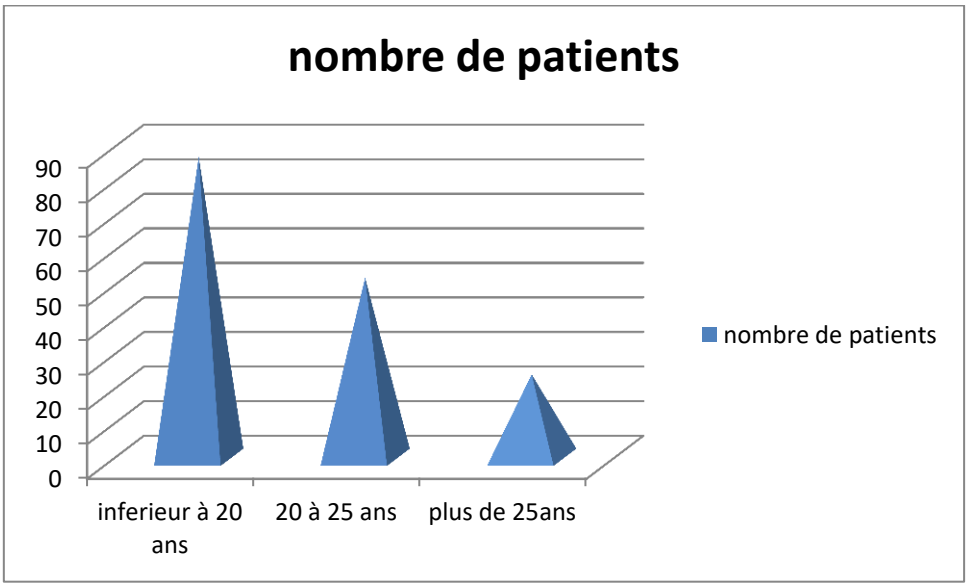


Figure 22 : La distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage.

Nos résultats mettent en évidence, dans notre étude, une nette prédominance de l'âge précoce du mariage. En effet, le mariage avant l'âge de 20 ans était noté dans 53.37% des cas.

2.1.2 Incidence

Tableau 5 : La distribution de notre population d'étude selon Incidence

Année	Incidence
2010	0,48
2011	0,47
2012	0,11
2013	0,2
2014	0,42
2015	0,53
2016	0,79
2017	0,8
2018	0,55
2019	0,23
2020	0,2

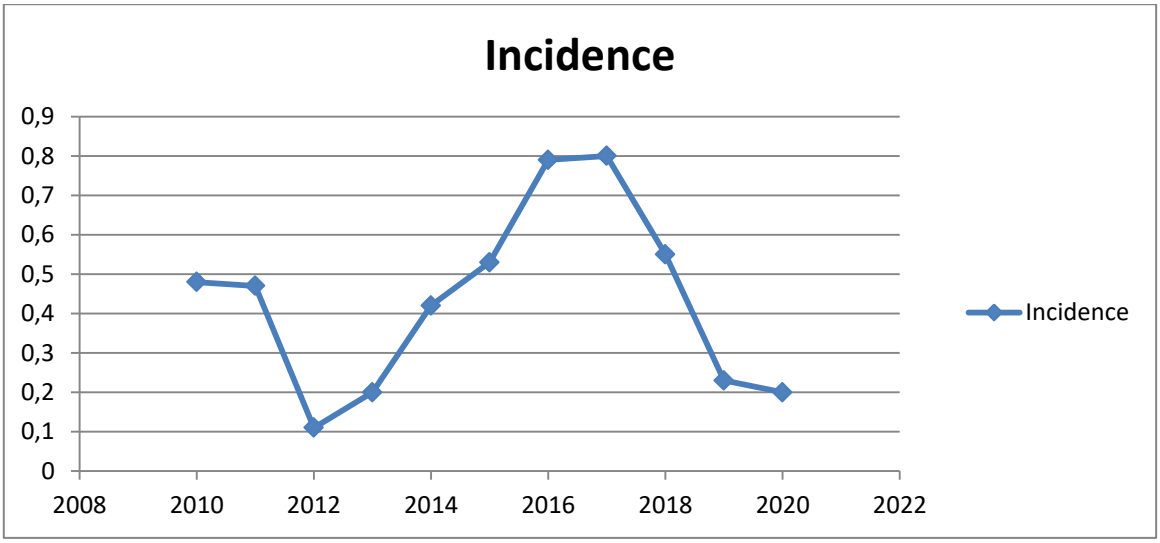


Figure23 : distribution de notre population d'étude selon Incidence

l'incidence de cancer de col de l'utérus dans la wilaya de Médéa une valeur minimale 1.1/100,000 en 2012 et une valeur maximale enregistré en 2017 8/100,000. Avec l'incidence générale pour les 10 ans est 4.78/100,000 femme.

2.1.3 Le type histologique :

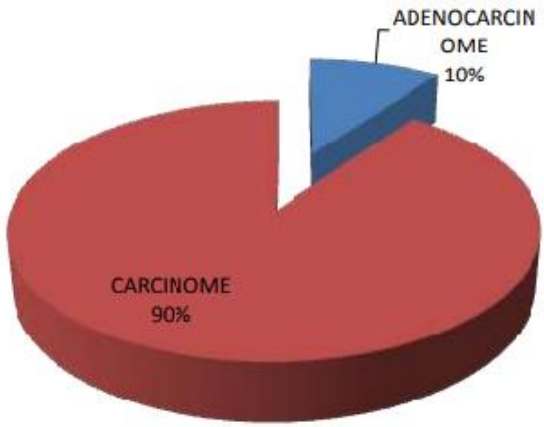


Figure 24 : La distribution de notre population d'étude selon type histologique.

V ;;La majorité des patientes 90% sont atteintes d'un carcinome épidermoïde du col (CE). Cependant, 10% de nos patientes se présentent avec un adénocarcinome.

2.1.4 Le statut hormonal

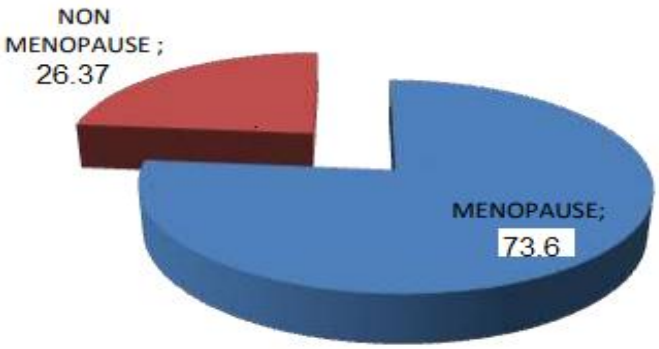


Figure25 : La distribution de notre population d'étude selon statut hormonal

Avec 73.6 % des cas, les femmes ménopausées représentent la majorité de notre population d'étude. La proportion restante est représentée par 26.37% de femmes non ménopausées**.**

2.1.4 la municipalité d'origine

Tableau 6: Distribution de notre population selon la municipalité d'origine

Région	Nombre de patientes	%
MEDEA	46	28,22
EL HAMDANIA	20	12,26
KASR BOUKHARI	10	6,13
BNI SLIMAN	6	3,68
BOUAGHIA	5	3,06
CHALLALET EL ADHAOUARA	8	4,9
EL OUMARIA	8	4,9
OUAMRI	3	1,84
OULED HELLAL	3	1,84
EL AZIZIA	2	1,22
DRAA ESSAMAR	1	0,61
OUZERA	1	0,61
DJOUAB	1	0,61
SIDI ZAHAR	1	0,61
SIDI NAAMEN	1	0,61
OULED MAAREF	1	0,61
ZOUBIRAI	1	0,61
OULED BRAHIM	1	0,61
DAIRA/COM	38	23,31
AIN BOUCIF	6	3,68
Total général	163	100

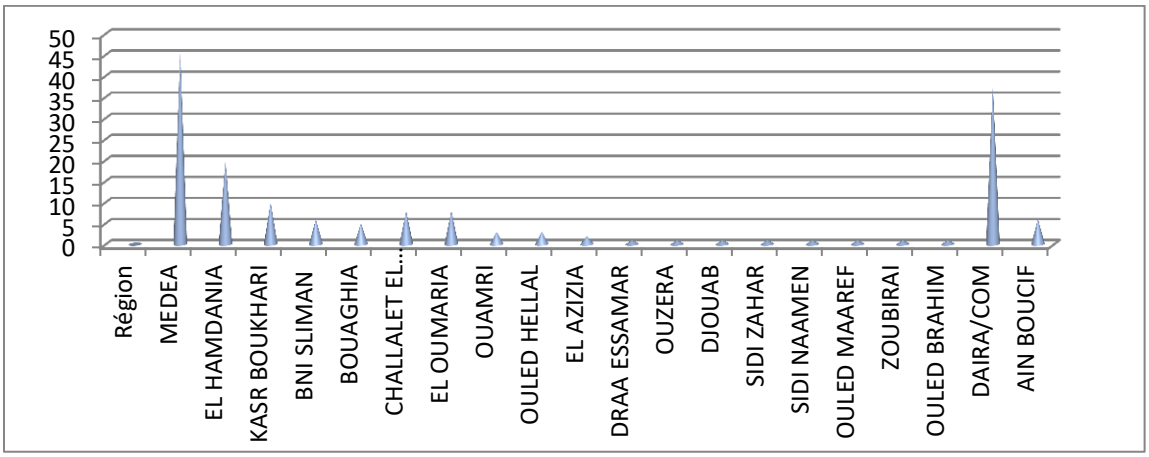


Figure 26 : Distribution de notre population selon la mairie

Ces patientes proviennent de 20 mairies de L'EST Algérien, les mairies les plus concerné sont Médea, El Hamdania et Daira/COM qui disposent de Centre Hospitalier.

2.1.5 les décèdé ,vivant , inconnu par cancer col

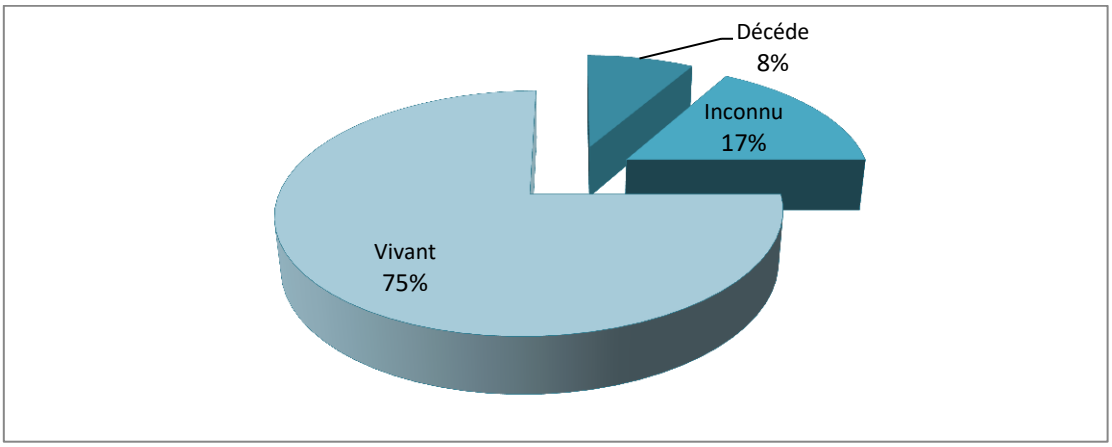


Figure 27 : pourcentage de tous les décèdé ,vivant , inconnu par cancer col en tirésen de 2010 à 2020.

La majorité des patients 75 % sont traité par rapport au décède 8 % donc les moyennes de diagnostique sont efficaces alors les résultats fiable et 17 % sont encore traités .

2.2 Discussions :

Le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met plus de dix ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus humain oncogène à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection.

Cette pathologie cancéreuse a provoqué en 2005 près de 260000 décès dont près de 95 % dans les pays en développement, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine.

En Algérie, le cancer du col de l'utérus est classé au deuxième rang en termes d'incidence après le cancer du sein. La prévalence relativement élevée des cas en Algérie serait due à plusieurs facteurs de risques **(Boublenza, 2015).**

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

Vu l'importance de ce problème de santé et afin de contribuer à mieux cerner certains aspects de l'étiologie du cancer du col utérin en Algérie, nous avons effectué une étude épidémiologique rétrospective qui a porté sur 163 patientes prises en charge au niveau d'Oncologie du BOUDIAFE Médéa . Plusieurs paramètres ont été prospectés dans cette étude.

Un certain nombre d'études épidémiologiques antérieures, concernant la distribution du cancer du col de l'utérus en Algérie ont été menées par plusieurs équipes.

Tableau 7 : Variation de l'incidence du cancer du col utérin en fonction de l'âge.

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

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par **(Meguenni et al)** ainsi que ceux rapportés par **(Boublenza et al)** mais différents de ceux observés par **(Bennour et al)** et **(Yomi et al).** La moyenne d'âge des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus en Algérie est inférieure à celle observée dans les pays occidentaux.

Cela peut être expliqué d'une part par la jeunesse de la population algérienne ainsi que la mortalité plus importante due à ce type de cancer dans notre pays.

Il est largement admis aujourd'hui que le comportement sexuel constitue un facteur de risque du cancer du col de l'utérus. La précocité du premier rapport sexuel, les antécédents de maladie sexuellement transmissibles, un grand nombre de partenaires sexuels, les rapports réguliers avec un partenaire ayant des antécédents d'infections sexuellement transmissibles, sont autant de facteurs de risque d'infection à HPV **(Drolet et al., 2013).**

L'âge de mariage précoce (avant 20 ans) a été constaté dans 53.37 % des patientes de notre série. Ces observations rejoignent d'autres rapportées par **(Mubiayi et al)** qui ont trouvé un taux de mariage précoce dans 50% de leur série.

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

Cependant, d'autres cofacteurs tel que l'état général, certains facteurs génétiques, la qualité de la réponse immunitaire, les hormones endogènes de la patiente infectée par HPV, ont un rôle à jouer et sont nécessaires à la survenu d'un cancer du col de l'utérus.

Dans les pays en voie de développement, l'insuffisance du suivi gynécologique est considérée comme un véritable facteur de risque dans le développement du cancer du col de l'utérus. La mise en place d'un programme de dépistage des lésions cancéreuses et précancéreuses du col est nécessaire pour une prise en charge efficace de la pathologie.

Ce dépistage basé jusqu'à ces dernières années sur l'étude cytologique du Frottis Cervico-Utérin (FCU) réalisé à intervalle régulier dans la vie d'une femme pourrait conduire à un recul important de l'incidence de la maladie

Dans notre série, l'étude anatomo-pathologique a mis en évidence que le carcinome épidermoïde représentait 90% des cas. Certains auteurs comme **(Hadef et al., 2006)** ont notés ces dernières années une augmentation relative des adénocarcinomes par rapport aux carcinomes épidermoïdes parmi les cancers cervicaux de la femme jeune.

Sur les 163 patientes recrutées dans notre étude, 73.6 % des femmes sont ménopausées. Ces résultats sont comparables avec celles rapportés dans l'étude de **(Bannour et al)** qui indique que la proportion des femmes ménopausées était de 57%.

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

De plus, le cancer du col de l'utérus est un bon candidat au dépistage. Il constitue une menace évitable pour la santé publique, l'histoire de la maladie est bien connue et passe par plusieurs phases précancéreuses dépistables, il existe des tests de dépistage acceptables par la population et des tests de diagnostic ainsi que différentes stratégies de traitement disponibles.

De plus, le cancer du col de l'utérus est un bon candidat au dépistage. Il constitue une menace évitable pour la santé publique, l'histoire de la maladie est bien connue et passe par plusieurs phases précancéreuses dépistables, il existe des tests de dépistage acceptables par la population et des tests de diagnostic ainsi que différentes stratégies de traitement disponibles.

À travers les résultats obtenus dans ce travail de recherche, nos données recueilles rejoignent ce qui a été rapporté dans la bibliographie. Autrefois, on avait déjà remarqué que le cancer du col de l'utérus était extrêmement rare chez les nonnes et, en revanche, fortement associé à l'activité sexuelle. Un facteur primordial est donc l'âge du premier rapport sexuel. Plus la femme est jeune lors de son premier rapport sexuel, plus le risque de cancer ultérieur du col de l'utérus est élevé. Cette observation met l'accent sur une étiologie infectieuse probable de cette pathologie cancéreuse.

La vie reproductive est également corrélée au risque de cancer du col, sans être influencée par des facteurs déterminants d'origine hormonale, tels que l'âge des premières règles et de la ménopause ou les caractéristiques des règles mais, en revanche, les grossesses ont un impact significatif.

Les études descriptives et étiologiques ont toujours montré que le cancer du col de l'utérus est associé à d'autres facteurs, tels que de mauvaises conditions socio-économiques, un niveau d'éducation insuffisant, l'ethnie et la résidence dans les pays à faibles revenus.

Conclusion

Conclusion

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

L'étude que nous avons réalisée consiste à essayer de déterminer les facteurs de risque de cette pathologie cancéreuse dans une population constitué de 163 sujets admis au niveau du service Oncologie du BOUDIAFE Mohamed Médéa. Les résultats obtenus rejoignent d'autres, rapportés par la bibliographie et démontrent que l'âge précoce de mariage, Le statut hormonal constituent de véritables facteurs de risque dans la survenu d'un cancer du col utérin. Ces données permettent de définir des populations à risque pour lesquelles une surveillance régulière par la réalisation de frottis cervico-vaginaux est préconisé.

Actuellement, dans le cas du cancer du col de l'utérus, des méthodes conventionnelles de traitements par radiothérapie ou chirurgie sont proposées. Cependant, elles s'avèrent agressives et d'une efficacité réduite. Deux vaccins de type prophylactiques ont été récemment développés. Toutefois, leur caractère non curatif, ne permet pas le traitement des patientes infectées par des HPV ou ayant développé un cancer.

À la lumière des données recueillies, il parait certain que l'instauration d'une politique de dépistage du cancer du col de l'utérus reste le meilleur moyen pour prendre en charge cette pathologie cancéreuse. En effet, elle peut être dépistée très tôt grâce à la réalisation d'un frottis cervico-utérin tous les trois ans entre 25 et 65 ans. Ce frottis permet aussi de détecter des lésions précancéreuses et de les traiter avant qu'elles ne se transforment en cancer. On considère que 90 % des cancers du col de l'utérus pourraient être évités avec un frottis réalisé tous les 3 ans. De plus, la mise en place d'une vaccination anti-HPV pour les jeunes filles à partir de 11 ans pourra conduire à une diminution significative de l'incidence du cancer utérin dans notre pays.

Références

Références

- **Alain S ; Hantz S ; Denis F. (2010**) Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection.
- **Amin AA, Titolo S, Pelletier A, Fink D, Cordingley MG, Archambault J.** Identification of domains of the HPV11 E1 protein required for DNA replication in vitro. *Virology.* 2000;272:137–150. and Characterisation of a Novel Type of Human Papillomavirus 160 Isolated from a Flat Wart of an Immunocompetent Patient. PLOS One 8, e79592.
- **Arbyn M.(2007)** Epidémiologie du cancer du col utérin dans le monde ; Symposium international sur la prévention du cancer du col utérin : Dépistage, Vaccination et Perspectives pour les Pays en Développement. SKHIRAT, Maroc.
- **Balakrishnan L, Bambara RA.** Eukaryotic lagging strand DNA replication employs a multi-pathway mechanism that protects genome integrity. *J Biol Chem.* 2011;286:6865–6870.
- **Balakrishnan L, Gloor JW, Bambara RA**. Reconstitution of eukaryotic lagging strand DNA replication. *Methods.* 2010;51:347–357.
- **Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E**. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995;62:31–6
- **Bannour N., Boughizane S., Naifer R., Slama O., Trabelsi A., Bibi M., Zheni S., Ben Abdallah M., Khairi H., Bouaouina N. (1992) :** Le cancer invasif du col utérin dans le centre tunisien. Approches épidémiologique, clinique et thérapeutique. Étude rétrospective de 96 cas Vol 6, (7). 481-488
- **Beaudin S; Naspetti M; Montixe C. (2015)** les papillomavirus humains actualisation des connaissances.
- **BOUHADEF A ; ASSELAH F ; BOUDRICHE A ; CHAOUI N ; BENSERAI F/Z ; KADDOURI-SLIMANI A & collaborateurs**. (2016) cytopathologie de dépistage des précurseurs et du cancer du col de l'utérus (2 emeédition)
- **Broderik D, Matityahu D, Dudhbhai M, Alter S**. Histologic and colposcopic correlates of ASCUS pap smear in pregnancy. J Lower Genital Tract Dis 2002;6:116–9.

Références

- **Burk RD (1999):** Human papillomavirus and the risk of cervical cancer. Hosp Pract
- **Carcopino X.; Henry M. ; Olive D. ; Boublia L.; Tamalat C.(2011)** : Medecin et maladies infectieuses 41:68-79
- Centre international de recherche sur le cancer (2005) Le cancer dans le monde. Centre international de recherche sur le cancer Lyon
- Centre international de recherche sur le cancer (2008) Le cancer dans le monde en 2008. Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (Minneap) 34:103-11; quiz 112.
- **Clower RV, Fisk JC, Melendy T.** Papillomavirus E1 protein binds to and stimulates human topoisomerase I. *J Virol.* 2006;80:1584–1587.
- **Clower RV, Hu Y, Melendy T**. Papillomavirus E2 protein interacts with and stimulates human topoisomerase I. *Virology.* 2006;348:13–18.
- **Collins KL, Kelly TJ**. Effects of T antigen and replication protein A on the initiation of DNA synthesis by DNA polymerase alpha-primase. *Mol Cell Biol.* 1991;11:2108–2115.
- **Connor JP**. Non-invasive cervical cancer complicating pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1998;25:331–42.
- **Cox JT (2002)** Management of precursor lesions of cervical carcinoma: history, host defense, and a survey of modalities. Obstet Gynecol Clin North Am 29(4):751–785
- **Cox JT**. The development of cervical cancer and its precursors : what is the role of human papillomavirus infection ? Curr Opin Obstet Gynecol 2006;18(Suppl 1) : S5-S13
- **Duport N. (2008)** : Institut national de veille sanitaire. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. état de connaissance.
- **Drolet, M., Boily, M., Greenaway, C., Deeks, S., Blanchette, C., Laprise, J., and Brisson, M.** Sociodemographic inequalities in sexual activity and cervical cancer screening. (2013),:implications for the success of human papillomavirus vaccination. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 22 641–52.

Références

- **Economos K, Perez-Veridiano N, Delke I, Collado ML, Tancer ML.** Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. Obstet Gynecol 1993;81:915–8.
- **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D ,Bray F (2013)** : GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11
- **Hadef K., Boublenza L. , Moulessehoul S., Beldjillali H., Boulenouar F., Chabni N. , Meguenni K. (2016) :** Affiliated withLaboratoire de biotoxicologie, département de biologie, université Djillali Liabes .Analyse des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus dans une région de l'ouest Algérien entre 2007 et 2011.V 5(1). 11-15.
- **LaPolla JP, O'Neill C,Wetrich D.** Colposcopic management of abnormal cervical cytology in pregnancy. J Reprod Med 1988;33:301–6.

Li R, Botchan MR. The acidic transcriptional activation domains of VP16 and p53 bind the cellular replication protein A and stimulate in vitro BPV-1 DNA replication. *Cell.* 1993;73:1207–1221

- **Mitsuishi, T., Ohsawa, I., Kato, T., Egawa, N., and Kiyono, T.(2013):** Molecular Cloning and Characterisation of a Novel Type of Human Papillomavirus 160 Isolated from a Flat Wart of an Immunocompetent Patient. PLOS One 8, e79592.
- **Monsonego J (2006)** Infections à papillomavirus. Springer, France, Paris
- **Monsonego J ,(2006)** gynécologie obstétrique et fertilité fait et argument. Prévention du cancer du col : en jeux et perspective de la vaccination anti papillomavirus cervicale cancer préventions :the impact of hpv vaccination .34 :191-2
- **Monsonego J. (2006).** Infection à papillomavirus . Etat de connaissances pratique et prévention vaccinale springer .2006 . P236.
- **Monsonego, J.(2007).**Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus.

Références

- **Morice P., Zafrani Y.,Uzen C., Gouy S., Pautier P., Lhomme C., Duvillard P.,CastaigneD., HAIE Meder (2007) :** prise en charge actuel du carcinome invasif du col uterin .Paris . Springer-Verlag France .P 276-288
- **Nick McElhinny SA, Gordenin DA, Stith CM, Burgers PM, Kunkel TA**. Division of labor at the eukaryotic replication fork. *Mol Cell.* 2008;30:137–144.
- OMS. (2007) Lalutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles (2eme éd) Organisation mondiale de la Santé. Genève, Suisse.
- **Park P, Copeland W, Yang L, Wang T, Botchan MR, Mohr IJ**. The cellular DNA polymerase alpha-primase is required for papillomavirus DNA replication and associates with the viral E1 helicase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:8700–8704.
- **Pisaneschi M .(2009) :** Le frottis cervico-vaginal au cours du suivi obstétrical. École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz p19.
- **Sellors JW, Sankaranarayanan R.** Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales : manuel à l'usage des débutants. Lyon. IARC. 2004. 142 p. ISBN : 92-832-0414-X.
- **Siegel, C., Andreotti, R., Cardenes, H., Brown, D., Gaffney, D., Horowitz, N., Javitt, M., Lee, S., Mitchell, D., Moore, D., Rao, G., Royal, H., Small, W. J., Varia, M., Ya-shar, C., and of Radiology, (2012),** A. C. ACR Appropriateness Criteria® pretreatment planning of invasive cancer of the cervix. J Am Coll Radiol 9 395–402
- **Simmons DT, Trowbridge PW, Roy R.** Topoisomerase I stimulates SV40 T antigen-mediated DNA replication and inhibits T antigen's ability to unwind DNA at nonorigin sites. *Virology.* 1998;242:435–443. Springer-Verlag Paris, France
- **Stenlund A**. Initiation of DNA replication: lessons from viral initiator proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:777–785.
- The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). (2019) http://globocan.iarc.fr

Références

- **Trowbridge PW, Roy R, Simmons DT**. Human topoisomerase I promotes initiation of simian virus 40 DNA replication in vitro. *Mol Cell Biol.* 1999;19:1686–1694.
- **Tsurimoto T, Melendy T, Stillman B**. Sequential initiation of lagging and leading strand synthesis by two different polymerase complexes at the SV40 DNA replication origin. *Nature.* 1990;346:534–539.
- **Vonsky M; Shabaeva M; Runov A; Lebedeva N; Chowdhury S; Palefsky J M;IsaguliantsM.(2019).**Carcinogenesis Associated with Human Papillomavirus Infection. Mechanisms and Potential for Immunotherapy
- **Waga S, Stillman B**. Anatomy of a DNA replication fork revealed by reconstitution of SV40 DNA replication in vitro. *Nature.* 1994;369:207–212.
- **Walraven G (2006)** Prévention du cancer du col de l'utérus. In: Ly A, Khayat D (eds) Le cancer en Afrique : de l'épidémiologie aux applications et perspectives de la recherche biomédicale. Institut national du cancer (INCa), Paris, pp. 91–97
- **Wieland U, Pfister H.(1997):** Papillomaviruses in human pathology : epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. Gross Barrasso editors. Human papilloma virus infection : aclinical atlas. Ullstein : Mosby . p. 1-18
- **Woodrow N, Permezel M, Butterfield L, Rome R, Tan J, Quinn M.** Abnormal cervical cytology in pregnancy: experience of 811 cases. Aust N Z J Obstet Gynecol 1998;38:161–5.
- **YOMI J., MONKAM G., TAGNI D., DOH A. (1996):** Traitement des cancers du col utérin : notre expérience à l'Hôpital general de Yaoundé à propos d'une série de 111 malades. Médecine d'Afrique Noire, 43 (3) : 150-154
- **Young b Stevens(2008)** Atlas d'histologie fontionnelle de weater (2 emeédution).
- **Zhou B, Arnett DR, Yu X, et al.** Structural basis for the interaction of a hexameric replicative helicase with the regulatory subunit of human DNA polymerase alpha-primase. *J Biol Chem.* 2012;287:26854–26866.

Références

- **Ziegert , C; Wentzensen ,N ; Vinokurova , S ; Kisseljov, F ; Einenkel, M ; von Knebel Doeberitz,M ; (2003)** – A comprehensive analysis of HPV integration loci in ano genital lesions combining transcript based amplification techniques . Oncogene22:3977-84.
- **Zlotkin T, Kaufmann G, Jiang Y, et al.** DNA polymerase epsilon may be dispensable for SV40- but not cellular-DNA replication. *EMBO J.* 1996;15:2298–2305
- **zur Hausen H (2009)** Papillomaviruses in the causation of human cancers: a brief historical account. Virology 384(2):260–265

ANNEXE

Questionnaire

1. Quel âge avez-vous ? ....

2. Quelle est votre profession au sein du CHUG ? .....

3. Travaillez-vous au sein du service de gynécologie et/ou d'obstétrique de l'hôpital ?

□Oui □ Non

4. Êtes-vous …. □ En couple □ Seule

5. Avez-vous des enfants ? □ Oui □ Non

6. Selon vous, quel est l'intérêt du Frottis Cervico-Utérin ? (1 seule réponse attendue)

□ Dépister une infection seulement

□ Dépister des lésions précancéreuses du Col Utérin seulement

□ Dépister une infection et des lésions précancéreuses du Col Utérin

□ Ne sait pas

7. A votre avis, quand doit être réalisé le 1er Frottis Cervico-Utérin ?

□ Dès les premiers rapports sexuels □ A partir de l'âge de 20 ans

□ A partir de l'âge de 25 ans □ Ne sait pas

8. Il est recommandé de se faire dépister par Frottis Cervico-Utérin …

□ Jusqu'à la ménopause □ Jusqu'à l'âge de 65 ans

□ Il n'y a pas de limite d'âge □ Ne sait pas

9. Après 2 Frottis Cervico-Utérin successifs normaux, pensez-vous que le dépistage doit être fait...

□ Tous les ans □ Tous les 2 ans □ Tous les 3 ans

□ Tous les 5 ans □ Ne sait pas

10. Selon vous, quel(s) professionnel(s) de santé peut (peuvent) réaliser un Frottis Cervico-Utérin ?

*Le Médecin Généraliste □ Oui □ Non □ Ne sait pas

* Le Gynécologue- Obstétricien □ Oui □ Non □ Ne sait pas

* La Sage Femme □ Oui □ Non □ Ne sait pas

* L'Infirmière □ Oui □ Non □ Ne sait pas

11. Selon vous, le vaccin anti-HPV (papillomavirus humains) permet de protéger l'individu contre ....

□ Le Sida □ L'Hépatite B □ La Méningite

□ Le Cancer du Col de l'Utérus □ Ne sait pas

12. Combien d'injections sont, selon vous, nécessaires pour être correctement protégé contre l'HPV?

□ 1 injection □ 2 injections □ 3 injections □ 4 injections □ Ne sait pas

13. Selon vous, la vaccination contre le papillomavirus est recommandée pour toutes les jeunes filles…

□ De moins de 11 ans □ de 11 à 14 ans □ Ne sait pas

14. La vaccination de rattrapage est possible …

□ Jusqu'à 19 ans révolus □ de 15 à 23 ans □ Ne sait pas

15. La vaccination de rattrapage est possible …

□ Avant ou pendant la première année du début des rapports sexuels

□ Sans notion de début de l'activité sexuelle

□ Ne sait pas

16. La vaccination anti HPV vous dispense-t-elle de réaliser régulièrement des Frottis Cervico-Utérin ?

□ Oui □ Non □ Ne sait pas

17. Etes- vous suivie sur le plan gynécologique ?

□Oui □ Non

*Si oui, par quel professionnel ?

□ Médecin généraliste □Gynécologue □ Sage-femme

18. À quelle fréquence effectuez-vous votre suivi gynécologique ?

□ Tous les ans □ Tous les 2 ans □ Tous les 3 ans ou plus

□Pas de suivi □ Autre…..

19. Avez-vous déjà effectué un Frottis Cervico-Utérin ?

□Oui □ Non

Si oui, *De quand date votre dernier Frottis Cervico-Utérin ?

□ 1an ou moins □ 2 ans □ 3 ans ou plus □ Ne sait plus

*A quelle occasion l'avez- vous réalisé ?

□ Suivi gynécologique □ Grossesse □ Autre, Précisez .....

* Avez-vous déjà eu un Frottis Cervico-Utérin anormal ?

□ Oui □ Non

*Si oui, la prise en charge a-t-elle nécessité des gestes techniques de type…

□ Conisation □ Colpo-hystérectomie (ablation de l'utérus et du col)

□ Laser □ Autre, Précisez …….

20. Etes vous vaccinée contre le papillomavirus (Vaccin anti-HPV) ?

□ Oui □ Non □ Ne sait pas

21. Si vous avez des filles, sont- elles vaccinées contre le papillomavirus ?

Fille n°1 □ Oui □ Non □ Ne sait pas

Fille n°2 □ Oui □ Non □ Ne sait pas

Fille n°3 □ Oui □ Non □ Ne sait pas

22. Avez-vous un antécédent personnel de Cancer du Col de l'Utérus ?

□ Oui □ Non

Merci pour votre participation, une feuille de réponse sur les connaissances vous sera remise lors du rendu du questionnaire.